UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1922 — N° 16

Essai Critique

SUR

La Morphologie des Parasites du Paludisme

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1922

PAR

Antoine CATANEI

Né à Alger (Algérie) le 16 Mai 1895

MEMBRES DU JURY :

MM. GILLOT, Professeur de Clinique Médicale Infantile.....	*Président.*
RAYNAUD, Professeur de clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	*Juges.*
AUBRY, Agrégé (Médecine).	
SENEVET, Agrégé (Histoire naturelle médicale et parasitologie).	

1922

Société Anonyme des Anc. Etabl. d'Imp. F. Montégut

12, Rue Charras, 12

ALGER

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1922 — N° 16

Essai Critique

SUR

La Morphologie des Parasites du Paludisme

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1922

PAR

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Antoine CATANEI

Né à Alger (Algérie) le 16 Mai 1895

MEMBRES DU JURY :

MM. GILLOT, Professeur de Clinique Médicale Infantile..... *Président.*

RAYNAUD, Professeur de clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.

AUBRY, Agrégé (Médecine). } *Juges.*

SENEVET, Agrégé (Histoire naturelle médicale et parasitologie).

1922

Soc. Anon. des Anc. Etabl. d'Imp. F. Montégut

12, Rue Charras. — Alger.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... MM. HERAIL (I. ✿).
DOYEN HONORAIRE..... CURTILLET (O. ❋, I. ✿).
ASSESSEUR..... ARDIN-DELTEIL (I. ✿).

PROFESSEURS

Anatomie	MM. WEBER (❋, ⚕, I. ✿).
	LEBLANC (❋, ⚕, I. ✿).
Anatomie pathologique	POUJOL (I. ✿).
Chimie biologique et toxicologie	MAILLARD (❋, ⚕, I, ✿).
Chimie minérale et organique	H. GUILLEMARD.
Clinique médicale	ARDIN-DELTEIL (I. ✿).
Clinique chirurgicale	VINCENT (❋, I. ✿).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	CURTILLET (O. ❋, I. ✿).
Clinique obstétricale et puériculture du 1er âge	ROUVIER (❋, I. ✿).
Clinique ophtalmologique	CANGE (❋, I. ✿).
Clinique médicale infantile	GILLOT (I. ✿).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (⚕, A. ✿)
Histoire naturelle médicale et parasitologie	TRABUT (❋, I. ✿, O. ❋).
Histologie	ARGAUD (❋, I. ✿).
Hygiène, hydrologie et climatologie	CHASSEVANT (O. ❋, I. ✿, ❋).
Médecine légale	N...
Matière médicale et thérapeutique	HÉRAIL (I. ✿).
Pathologie générale et microbiologie	SOULIÉ (❋, I. ✿).
Pharmacie	MUSSO (I. ✿).
Physiologie	TOURNADE (❋, ⚕).
Physique médicale	DUFOUR (I. ✿).

PROFESSEUR HONORAIRE

M. MALOSSE Théod. (I. ✿, ⚕).

CHARGÉ DE COURS

Médecine opératoire..... CABANES (❋, ❋)

AGRÉGÉS

Chirurgie	MM. COSTANTINI (❋ ❋)
	LOMBARD (❋).
Médecine	AUBRY (❋, ❋).
	N...
Physiologie	GIRAUD (❋, ❋)
Histoire naturelle méd. et parasitologie	SENEVET (❋).
Pharmacie et matière médicale	N...

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Accouchements..... MM. FUSTER (❋, ❋, I. ✿).
Anatomie..... FERRARI (❋, A. ✿).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON BEAU-PERE

A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR EDMOND SERGENT

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

J'apporte ici le témoignage de ma profonde reconnaissance pour les marques d'encouragement qu'il m'a données dans la direction de mes études.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE SERGENT

CHEF DU SERVICE ANTIPALUDIQUE A L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

Qui, en m'associant à ses travaux et à la lutte contre le paludisme, m'a permis de faire les observations les plus instructives.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. PARROT

CHEF DE LABORATOIRE A L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

Auprès de qui j'ai trouvé, dans les diverses étapes de ce travail, le meilleur appui, et dont l'aide et les conseils éclairés m'ont été des plus utiles.

A MES MAITRES ET A MES COLLEGUES

DE L'INSTITUT PASTEUR

A MES MAITRES DE L'HOPITAL

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLOT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

Mon premier maître à l'hôpital, qui m'a fait le grand honneur de présider ce travail inaugural.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYNAUD

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES PAYS CHAUDS

DES MALADIES SYPHILITIQUES ET CUTANÉES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBRY

MÉDECINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SENEVET

HISTOIRE NATURELLE MÉDICALE ET PARASITOLOGIE

ESSAI CRITIQUE SUR LA MORPHOLOGIE DES PARASITES DU PALUDISME

INTRODUCTION

Au cours des vingt dernières années, l'étude de la morphologie des parasites du paludisme, facilitée par les progrès de la technique microbiologique, a donné lieu, dans divers pays, à nombre de constatations contradictoires. L'examen systématique du sang des paludéens a permis, en effet, à différents observateurs de reconnaître que certaines formes parasitaires, appartenant au cycle asexué ou endogène des *Plasmodium,* heurtent, par leur structure singulière, les notions morphologiques communément admises. Parmi ces observateurs, les uns ont simplement appliqué à ces formes la dénomination d'*atypiques,* sans rien préjuger de leur signification ni de leur genèse ; d'autres ont voulu les considérer comme appartenant à des parasites suffisamment distincts pour mériter une place à part dans la nomenclature scientifique. Ainsi le genre *Plasmodium* s'enrichit d'espèces ou de variétés prétendues nouvelles.

Au cours de l'automne dernier, un paludéen, admis pour accès pernicieux dans le service de notre maître, le Docteur Pélissard, et infecté à la fois par *Pl. præcox,* par *Pl. vivax* et par *Pl. malariæ,* nous a fourni l'occasion d'observer à notre tour, et en très grand nombre, des parasites d'apparence insolite. L'examen attentif du sang de ce malade, poursuivi sous la direction de nos maîtres, les Docteurs Sergent et Parrot, nous permit de dégager quelques conclusions générales relatives à l'origine et à la signification des formes dites « atypiques » des *Plasmodium.* Notre dessein est de développer ici ces conclusions et d'essayer d'établir la valeur différentielle exacte de caractères morphologiques attribués aux espèces ou variétés d'espèce décrites comme distinctes des *Plasmodium* classiques.

Nous diviserons notre travail en cinq chapitres. Dans un pre-

mier chapitre, nous définirons les trois types de *Plasmodium* (*præcox, vivax* et *malariæ*) admis par la grande majorité des auteurs. Nous consacrerons le second à l'examen critique des parasites qui ont paru s'écarter des *Plasmodium* classiques ; le troisième à l'étude synthétique des formes parasitaires aberrantes signalées de diverses parts. Dans le quatrième, nous grouperons les éléments de notre observation personnelle ainsi que les arguments qui permettent d'expliquer en partie les variations morphologiques des *Plasmodium* dans l'organisme humain. Le cinquième et dernier chapitre contiendra nos conclusions.

CHAPITRE I

LES TYPES MORPHOLOGIQUES CLASSIQUES DE PLASMODIUM

Les connaissances actuelles touchant la morphologie du parasite du paludisme résultent d'acquisitions successives, réalisées en trois phases chronologiques principales. La découverte de l'hématozoaire en Algérie et la constatation de son existence dans tous les pays palustres marquent la première phase. Dans la seconde, la notion de formes parasitaires morphologiquement distinctes apparaît. Puis, des descriptions de plus en plus complètes et de plus en plus précises conduisent les observateurs qui poursuivent l'étude étiologique du paludisme à rattacher ces formes parasitaires distinctes à trois types désormais classiques : *Plasmodium præcox*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariæ*.

1re Phase. — *L'HEMATOZOAIRE DE LAVERAN*

La première description de l'agent pathogène du paludisme est donnée par A. Laveran (36) le 23 novembre 1880. Par sa première communication à l'Académie de Médecine et par ses publications ultérieures, il montre que le parasite se présente dans le sang circulant, sous trois aspects différents :

1° Croissants transparents avec amas central de grains de pigment, libres dans le plasma sanguin.

2° Corps sphériques libres dans le plasma, de la taille des hématies, transparents, avec cercle de grains de pigment ; ces éléments émettent souvent des filaments mobiles. Ils deviennent ensuite réguliers, avec grains pigmentés épars sur les bords, ou avec une seule masse pigmentaire, centrale ou périphérique.

3° Corps sphériques transparents, pigmentés, moins volumineux, endoglobulaires, ne contenant qu'un ou deux grains de pigment.

L'auteur rapproche cet agent pathogène des amibes et propose d'abord le nom d'*Oscillaria malariæ*, puis la dénomination plus générale d'hématozoaire du paludisme. Il était difficile, en effet,

à cette époque, d'assigner une place dans la classification à un organisme d'un genre aussi nouveau.

Ces travaux provoquent de nombreuses recherches de contrôle et quelques polémiques, mais tous les observateurs reconnaissent bientôt l'existence du parasite dans tous les pays palustres.

2e Phase. — DISTINCTION DE FORMES PARASITAIRES DIFFERENTES

Peu à peu, on s'aperçoit que, dans les divers types classiques de fièvre connus depuis longtemps, on observe des éléments parasitaires différents. Certains auteurs trouvent, suivant le type fébrile, des corps sans pigment ou peu pigmentés, d'autres, de grosses formes avec pigment. On se demande si à chaque modalité fébrile ne correspond pas un parasite de forme distincte.

Cette tendance à constater des différences entre les parasites aboutit à un résultat précis lorsque, en 1886, Golgi (28) décrit le parasite de la fièvre quarte, puis celui de la fièvre tierce, et fait connaître les divers stades de leur cycle évolutif.

Les deux parasites possèdent les caractères suivants :

Parasite de la fièvre quarte.

Durée du cycle évolutif : 72 heures.

Caractères morphologiques : Protoplasme limité par des contours nets. Pigment sous forme de grains ou de bâtonnets. La segmentation du parasite donne un nombre plus petit d'éléments que celui de la tierce.

Etat des globules parasités : Tendance à la rétraction. Pas de modifications de la coloration.

Parasite de la fièvre tierce.

Durée du cycle évolutif : 48 heures.

Caractères morphologiques : Protoplasme transparent à contours peu marqués. Pigment moins gros que dans la quarte. La segmentation du parasite donne un nombre plus grand d'éléments que celui de la quarte.

Etat des globules parasités : Décolorés, hypertrophiés.

Dès cette époque, on sait que chaque accès de fièvre est dû à

l'évolution d'une génération de parasites et l'on connaît les relations entre les phases du développement du parasite et les stades de la fièvre.

A ces deux formes de parasites Marchiafava et Celli (1890) (45) en ajoutent une troisième, les petits parasites amiboïdes qui déterminent la fièvre estivo-automnale de la Campagne romaine.

3e Phase. — LES TROIS TYPES MORPHOLOGIQUES

Dans cete troisième phase, l'étude morphologique poursuit deux sortes d'investigations :

1°. — L'interprétation de toutes les formes visibles dans le sang.

2°. — La description plus précise des trois formes parasitaires distinguées dans la phase précédente.

Dans la deuxième phase, on a pu établir des liens entre la plupart des formes qui s'observent dans le sang circulant, et les considérer comme les aspects successifs de l'évolution du parasite. Cependant, certaines restent d'une signification douteuse ; d'où le plus grand désaccord. Elles ont été observées par Laveran dès ses premières recherches, mais on ne les a pas encore interprétées d'une façon précise. Mac Callum (40), en 1897, met un terme à l'incertitude en introduisant la notion de formes sexuées dont les éléments litigieux représentent les divers aspects.

Le parasite apparaît donc dans l'organisme humain sous deux groupes de formes : *a*) les formes asexuées ; — *b*) les formes sexuées. Metchnikoff (60) ayant, d'autre part, comparé le cycle endogène de l'hématozoaire à celui des coccidies, il devient dès lors possible de marquer la place exacte du parasite du paludisme dans la nomenclature scientifique :

« Le Parasite du paludisme appartient à l'embranchement des Protozoaires, cest-à-dire est un animal unicellulaire (composé de protoplasma et d'un noyau), mobile, à digestion intracellulaire.

Classe des Sporozoaires : Protozoaires produisant de nombreux germes, parasites intracellulaires.

Sous-classe des Ectosporés ou Télosporidies : spores se formant de la périphérie vers le centre.

Ordre des Coccidies : Parasites intracellulaires pendant la majeure partie de leur existence.

Sous-ordre des Hémosporidies : parasites intracellulaires des globules du sang.

Sporozoïtes libres. Macrogamète fécondé : ookinète mobile, migrateur. Genre *Plasmodium.* (Edm. et Et. SERGENT) (60). .....

Tous les éléments parasitaires qu'on peut observer dans le sang d'un paludéen sont désormais interprétés exactement. Grâce à des méthodes de coloration perfectionnées, on scrute le parasite dans sa structure la plus fine, on précise la morphologie de ses parties constitutives : protoplasme, noyau, pigment. L'idée de la pluralité des formes de l'hématozoaire, à laquelle aboutissaient les recherches générales dix ans après sa découverte, s'est maintenue jusqu'à ce jour, et s'est précisée. Du genre, la classification est descendue jusqu'à l'espèce ou à la variété d'espèce, suivant les auteurs, mais l'accord s'est fait unanime pour répartir les diverses formes de *Plasmodium* en trois groupes distincts, chaque groupe étant représenté par un type bien défini : type *præcox,* type *vivax,* type *malariæ.*

*
**

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DES TYPES CLASSIQUES DE PLASMODIUM

Laissant systématiquement de côté les controverses relatives aux rapports philogéniques qui peuvent exister entre ces types parasitaires, nous considérerons, dans ce travail, les *Plasmodium* du point de vue strictement morphologique, sans nous occuper des opinions ou des arguments unicistes ou pluralistes.

Les trois types morphologiques de *Plasmodium* (*præcox, vivax,* et *malariæ*) possèdent des caractères qui permettent d'une façon générale de les différencier et de les déterminer aisément lorsque l'examen du sang d'un paludéen place l'observateur en présence de l'un d'entre eux. Ces caractères différentiels sont basés :

a) sur la structure propre du parasite.

b) sur l'état du globule rouge parasité.

Ils peuvent varier, en ce qui concerne le type *præcox,* par exemple, suivant que l'on étudie les formes parasitaires du sang périphérique, ou les formes parasitaires que l'on rencontre dans les organes profonds.

A. — Formes parasitaires habituellement rencontrées dans le sang périphérique (1).

1. — Type vivax

Etat des Globules parasités.

Plasmodium vivax est nettement individualisé par l'hypertrophie du globule qui survient dès les premiers stades du développement et augmente avec l'âge du parasite. Le globule est le plus souvent décoloré ; il présente parfois des granulations ponctiformes : les grains de Schuffner.

Morphologie du parasite.

Formes asexuées. — Les formes asexuées sont présentes dans la circulation générale à tous les stades du cycle évolutif.

Nous décrirons donc :

Les formes jeunes.
Les schizontes.
Les formes en voie de division.

Formes jeunes. — Anneaux ronds ou ovalaires de protoplasme avec grain de chromatine en un point de la circonférence, pigmentés de bonne heure.

Schizontes. — Les anneaux grandissent rapidement, le protoplasme prend une forme irrégulière en raison de l'activité amiboïde du parasite ; le pigment devient plus abondant.

Formes en voie de division. — La chromatine se fragmente à l'intérieur de la masse du protoplasme ; chaque fragment expulsé avec une portion de protoplasme constitue le mérozoïte.

Formes sexuées. — Corps sphériques de dimensions supérieures à celles des globules.

♂. *Microgamétocyte :* gris bleuté, noyau allongé, sans vacuole nutritive ; pigment en bâtonnets.

♀. *Macrogamétocyte :* bleu foncé, noyau étoilé, sans vacuole nutritive, gros grains de pigment.

Durée du cycle évolutif : 48 heures.

(1) Les descriptions qui suivent concernent des parasites colorés par un procédé dérivé de la méthode de Romanowsky.

En résumé, et d'une façon schématique, les formes sexuées et asexuées de Pl. vivax *apparaissent de bonne heure comme des parasites pigmentés volumineux dans un globule toujours hypertrophié, contenant dans certains cas des granulations rondes particulières. La forme de division est une grande forme donnant un nombre de mérozoïtes intermédiaire entre ceux des deux autres types.*

2. — Type malariæ

ETAT DES GLOBULES PARASITÉS.

Les globules parasités ont le même aspect que les globules sains ou semblent un peu réduits de volume.

MORPHOLOGIE DU PARASITE.

Formes asexuées.

Formes jeunes. - Anneau épais, avec grain de chromatine sur la circonférence et parfois quelques grains de pigment.

Schizontes. — En forme de bandes protoplasmiques dont la largeur augmente jusqu'à déterminer des figures de quadrilatère. La chromatine a la même disposition ; le pigment est représenté par de gros grains.

Formes en voie de division. — Ce type est celui dont les formes de division donnent le plus petit nombre de mérozoïtes. Les fragments de chromatine sont plus souvent régulièrement disposés autour du pigment devenu central que dans les autres types, et réalisent, dans certains cas, une marguerite régulière.

Formes sexuées. — Sphériques.

Microgamétocyte : gris bleuté, noyau ovalaire, granulations clairsemées.

Macrogamétocyte : bleu foncé, gros noyau rond, pigment abondant et très apparent.

Durée du cycle évolutif : 72 heures.

*
**

En résumé, les formes asexuées du type malariæ *sont en général disposées transversalement dans des globules de taille normale, possèdent des limites linéaires nettes et un pigment très apparent ;*

les formes sexuées, sphériques, occupent à peu près tout le globule dont les dimensions ne sont pas modifiées ; les formes de division sont situées dans un globule non hypertrophié et donnent un petit nombre de mérozoïtes.

3. — Type præcox

ETAT DES GLOBULES PARASITÉS.

Les globules parasités sont de taille normale, et présentent dans certains cas des mouchetures violacées, généralement connues sous le nom de taches de MAURER, mais qui doivent plutôt être désignées sous l'appellation de taches de STEPHENS et CHRISTOPHERS, ainsi que Edm. SERGENT (62) l'a indiqué.

MORPHOLOGIE DU PARASITE.

Formes annulaires. — Ce sont les seules formes qu'on rencontre dans les conditions normales. Elles apparaissent comme de petits anneaux de protoplasme portant une masse de chromatine qui peut être ponctiforme, faite de deux granulations séparées ou accolées, ou d'une bande étirée. A ce stade le parasite est doué de mouvements amiboïdes. Quelques grains de pigment apparaissent au bout d'un certain temps dans une partie élargie du protoplasme opposé à la chromatine.

Formes sexuées. — En général crescentiformes.

Microgamétocyte : croissant trapu à protoplasme bleu-violet, chromatine diffuse, pigment épars.

Macrogamétocyte : croissant à extrémités effilées, à protoplasme bleu foncé, noyau arrondi, pigment situé dans la zone nucléaire.

Durée du cycle évolutif : 24 à 48 heures.

*
**

En résumé, le type præcox *est habituellement représenté dans la circulation périphérique par de petits anneaux protoplasmiques situés dans des globules en apparence normaux, et par des corps en croissant.*

B. — FORMES PARASITAIRES RENCONTRÉES DANS LES ORGANES INTERNES

Types vivax et malariæ. — Les mêmes que dans le sang périphérique.

Type præcox. — On trouve, en outre des formes annulaires et des gamètes adultes : des schizontes : masse de protoplasme contenant un bloc pigmentaire plus ou moins compact et un fragment de chromatine, sans vacuole nutritive ; des formes de division donnant un très grand nombre de mérozoïtes.

En résumé, le type præcox *est représenté, dans le sang des organes internes, par des schizontes annulaires assez volumineux, parasitant des globules de taille normale, et des formes de division donnant un grand nombre de mérozoïtes et également situées dans des globules non hypertrophiés.*

CHAPITRE II

LES TYPES MORPHOLOGIQUES NON CLASSIQUES DE PLASMODIUM

Les trois types morphologiques de *Plasmodium* classiques, ne comprennent pas toutes les formes parasitaires décrites. A côté de ces types quelques auteurs ont signalé des *Plasmodium* qui se distingueraient par certains caractères particuliers. C'est ainsi que, depuis la découverte de Laveran, d'assez nombreuses descriptions se sont ajoutées à celles sur lesquelles l'accord s'était rapidement fait.

Presque toutes ces descriptions ont été publiées et défendues par des auteurs italiens, allemands ou anglais. Elles concernent, pour la très grande majorité, des parasites de la « fièvre maligne » (1). Les trois types de *Plasmodium* ne se sont pas, en effet, prêtés d'une façon égale au morcellement. Tandis que, depuis leur différenciation, il n'a été adjoint à *Pl. vivax* qu'une seule variété et que *Pl. malariæ* est resté intact, les parasites responsables de la fièvre maligne ont été plus ou moins multipliés. Cette pluralité de formes semble avoir eu pour origine le besoin d'expliquer un type particulier de fièvre maligne : la fièvre maligne quotidienne. Quelques auteurs ont pensé qu'elle devait être causée par un parasite distinct de celui qui déterminait la fièvre maligne tierce.

Fondant leur classification sur la durée du cycle évolutif et sur certaines particularités morphologiques, Grassi et Feletti (1890) (30), Marchiafava et Bignami (1892) (43), Craig (1909) (21), Bates (1913) (8), décrivent des parasites produisant des accès quotidiens.

L'observation de formes non pigmentées amène Mannaberg (1893) (41) et Manson (1907) (42) à distinguer deux parasites différents dans l'étiologie de ce même type fébrile. Ziemann (1906) (73), de son côté, fait sortir du groupe des parasites de la fièvre

(1) Nous employons ce terme pour la commodité du langage, et en raison de la synonymie des noms donnés à ce type fébrile.

maligne certains *Plasmodium* présentant des caractères particuliers.

Pour la fièvre maligne on est arrivé ainsi à décrire les types suivants de *Plasmodium :*

Le *Plasmodium* pigmenté de la fièvre maligne quotidienne.
Le *Plasmodium* non pigmenté de la fièvre maligne quotidienne.
La variété *africana.*
Le *Plasmodium quotidianum.*

D'autres parasites prétendus nouveaux n'ont été rapportés à aucun type fébrile ; ce sont :

Pl. tenue.
Pl. caucasicum.

On a décrit, en outre, une forme particulière de *Pl. vivax* : la variété *minuta.*

Trois autres *Plasmodium* ont été enfin incomplètement décrits par Lalor (1913) (35), Marzinowsky (1916) (48) et de Mello (1917) (49).

Nous examinerons les caractères différentiels de ces divers types parasitaires non classiques dans l'ordre suivant :

1. — Durée du cycle évolutif.
2. — Caractères morphologiques des formes asexuées.
3. — Caractères morphologiques des formes sexuées.
4. — Etat des globules parasités.
5. — Caractères du type fébrile.
6. — Expérimentation.

Grâce à cette méthode d'exposition, tous les *Plasmodium* seront étudiés sur des données comparables.

Un petit nombre de descriptions contiennent des lacunes qui empêchent de se faire une opinion à leur égard. Nous les avons cependant citées en raison de la part contributive qu'elles apportent à la compréhension d'un sujet aussi complexe.

I. — TYPES DE *PLASMODIUM* DE LA FIEVRE MALIGNE AUTRES QUE *PL. PRÆCOX*

Les *Plasmodium* pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne ont été décrits par différents auteurs sans désignation particulière (Mannaberg, Marchiafava et Bignami), ou sous des noms divers : *Hæmamœba immaculata* (Grassi), *Laverania immaculata* (Manson), *Laverania præcox* (Manson). Nous laisserons systématiquement de côté cette synonymie pour ne tenir compte que des caractères morphologiques. D'autre part, nous avons cru préférable, pour éviter des redites inutiles, d'étudier ensemble les parasites de la fièvre maligne, plutôt que de nous occuper successivement des diverses descriptions en suivant l'ordre chronologique.

D'une façon générale, les auteurs comparent les *Plasmodium* qu'ils décrivent à *Pl. falciparum*. Chaque fois que nous aurons à le mentionner, nous remplacerons ce nom par celui de « type *præcox* », pour ne pas introduire un terme de plus, susceptible d'entraîner des confusions.

1. — Durée du cycle évolutif

D'après la durée du cycle évolutif on peut diviser les parasites de la fièvre maligne en deux catégories :

Plasmodium à durée d'évolution fixe.
Plasmodium à durée d'évolution variable.

La première catégorie comprend les *Plasmodium* pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne et *Plasmodium quotidianum*, qui effectuent leur développement en 24 heures. Les auteurs qui les ont décrits ne signalent pas d'exception à cette loi. Le temps que mettent ces parasites à évoluer les distinguerait par conséquent du parasite-type de la fièvre maligne dont l'évolution serait plus longue. Tous les auteurs fixent en effet l'évolution du *præcox* à 48 heures, mais la plupart considèrent cette période comme une moyenne, et admettent qu'elle peut être diminuée de moitié dans certaines circonstances.

Laveran (38) fait remarquer que si le cycle évolutif du parasite avait toujours la même durée, les types de la fièvre intermittente seraient plus réguliers et plus fixes. D'après lui, il faut tenir

compte de l'activité plus ou moins grande du parasite et de la réaction variable de l'organisme.

Ziemann mentionne aussi des variations possibles de la durée du développement. Nocht et Ruge, qu'il cite, partagent cette opinion.

Edm. et Et. Sergent (60) indiquent la même variabilité de durée du cycle parmi les caractères du parasite-type de la fièvre maligne.

Le désaccord entre les auteurs qui attribuent au cycle évolutif du *Plasmodium præcox* une durée fixe et ceux qui lui reconnaissent des variations assez étendues montre donc que, jusqu'à présent, il n'a pas été possible de déterminer cette durée d'une façon précise. On ne doit pas oublier, en effet, combien il est difficile de se placer dans de bonnes conditions d'observation pour étudier ce caractère biologique. Il faut, en effet, éliminer la possibilité de l'évolution concomitante de deux générations de parasites, et être sûr que les formes mûres qu'on rencontre à la fin d'une période de 24 heures sont bien la suite du développement des formes annulaires vues au début, et non celle des formes semblables d'une autre génération dont l'évolution aurait commencé 24 heures plus tôt.

Dans la deuxième catégorie entre un *Plasmodium* dont la durée du développement varie entre 24 et 48 heures.

Ziemann, en le décrivant, n'a donc pas considéré la durée d'évolution du parasite comme un caractère vraiment différentiel. Il s'ensuit, que, pour un auteur au moins parmi ceux qui ont isolé des types nouveaux de *Plasmodium*, elle n'est pas indispensable à la différenciation spécifique. D'autre part, nous avons montré que le parasite-type de la fièvre maligne pouvait présenter une évolution de durée comparable à celle des parasites qu'on a voulu faire sortir de ce type. *Nous croyons donc que rien ne justifie l'importance systématique qu'on a voulu donner à la durée du cycle évolutif.*

2. — Caractères morphologiques des formes asexuées

Nous étudierons successivement les caractères morphologiques :

1° Des formes jeunes.

2° Des formes en voie de développement.

3° Des formes de division.

1°. — Formes jeunes

Nous examinerons les caractères :

du protoplasme et de la chromatine.
du pigment.
de l'activité amiboïde.

Protoplasme et chromatine

Les jeunes formes des parasites de la fièvre maligne sont annulaires. La disposition du protoplasme, comparable à celle du type *præcox*, est la même dans les *Plasmodium* pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne. Ceux-ci se différencient seulement à ce stade par la présence ou l'absence du pigment.

Les jeunes parasites de la variété *africana* sont annulaires.

Pl. quotidianum est représenté aussi par des anneaux, mais avec des caractères particuliers que l'auteur considère comme importants pour la différenciation du parasite.

Ces caractères peuvent se résumer de la façon suivante :

Dimensions : Diamètre : de 0 μ 5 à 1 μ.
Protoplasme : Mal délimité; relativement peu abondant.
Chromatine : Relativement abondante; composée de masses irrégulières ou semi-lunaires, formant une grande partie de l'anneau, quelquefois plus de la moitié. Certains parasites semblent même formés uniquement de chromatine.
Pigment : Jamais présent dans les formes annulaires. L'intérieur de l'anneau est clair (aspect caractéristique).

Le principal caractère du parasite est sa petitesse. Son diamètre varie en effet entre 0 μ 5 et 1 μ, celui du type *præcox* étant compris, d'après l'auteur, entre 2 et 3 μ, ce chiffre pouvant s'abaisser à 1 μ ou 1 μ 5 ou atteindre 3 μ 5 dans des cas isolés, c'est-à-dire possédant dans tous les cas des dimensions supérieures à celles de *Pl. quotidianum*. Cette différence de taille est nettement mise en évidence dans les microphotographies qui accompagnent les descriptions. Le type *præcox* qui sert de comparaison y est représenté par de grands anneaux.

Nous ferons remarquer que la taille de ces grands anneaux n'est pas celle qu'on reconnaît généralement au *præcox* pendant toute la durée de son évolution ; elle est avant tout fonction de l'âge. Nous croyons que si l'anneau de *Pl. quotidianum* est décrit

comme étant plus petit que celui du type *præcox*, c'est qu'intervient une différence d'âge. Des formes annulaires de *præcox* ayant des dimensions semblables sont fréquemment observées. La comparaison, pour être valable, devrait être faite entre des parasites rigoureusement au même stade de leur évolution. Or, il est pratiquement impossible d'atteindre ce résultat précis. Admettons qu'on tente cette étude sur deux paludéens qui présentent un parallélisme parfait des symptômes cliniques permettant de considérer que les jeunes mérozoïtes sont lancés au même moment dans la circulation générale. Il est possible qu'on ait affaire chez l'un à un *Plasmodium* du type *præcox* évoluant en moins de 48 heures, de sorte que si on examine comparativement les parasites dans du sang prélevé en même temps chez les deux sujets, on pourra constater des différences de taille entre les anneaux. Il faut donc admettre chez des parasites du même âge, appartenant au même type, la possibilité de variations dûes à la durée totale de l'évolution.

On pourrait objecter à l'avantage du caractère de petitesse de *Pl. quotidianum* que, justement, les anneaux sont minuscules bien que le parasite évolue en 24 heures; mais, ainsi que nous l'avons indiqué dans le paragraphe précédent ,il est à peu près impossible d'être sûr que le cycle évolutif possède cette durée et qu'on n'a pas affaire à deux générations de parasites. Nous ferons aussi remarquer que le moment où le parasite-type de la fièvre maligne quitte le sang périphérique, pour aller terminer son évolution dans les organes profonds, est variable. Nous connaissons le principal caractère biologique de ce parasite, à savoir son évolution en deux points différents de l'organisme, mais nous ignorons le moment exact où s'opère le changement. Il est probable qu'il varie suivant les individus, et que, dans certains cas, les anneaux de *præcox* disparaissent du sang périphérique avant d'avoir atteint les grandes dimensions qu'on observe quelquefois.

Il faut de plus tenir compte, pour expliquer la petite taille des formes annulaires de *quotidianum*, d'une *division précoce* possible, telle que l'a exposée G. Senevet (57) pour des cas à *Pl. præcox*. En effet, si, pour certaines raisons, un *Plasmodium* se divise activement à l'intérieur des globules, on peut bien admettre que ses formes seront plus petites que les anneaux d'un parasite qui évolue chez un autre individu sans présenter ce phénomène. Or, deux

caractères de *Pl. quotidianum* nous font croire que ce parasite est soumis à la division directe et précoce. C'est d'abord le parasitisme multiple des globules, plus fréquent, d'après Graig (24), dans les cas à *quotidianum* que dans les cas à *præcox* : « Dans la variété quotidienne », dit-il, « on observe très fréquemment trois et même quatre *Plasmodium* » dans un même globule. C'est ensuite l'étirement de la chromatine, étirement qu'on doit considérer comme préparatoire d'une multiplication par scissiparité.

Ainsi, *les dimensions de parasites de même âge sont soumises à d'autres facteurs que la durée d'évolution, et ne doivent pas être interprétées d'une façon trop absolue.*

Le second caractère spécifique de la forme annulaire de *Pl. quotidianum* serait d'être constituée en majeure partie par de la chromatine disposée en masses irrégulières ou semi-lunaires. Cet aspect est représenté par beaucoup d'auteurs parmi les figures qui illustrent leurs descriptions du type *præcox*. Si la forme jeune typique est un anneau dont la circonférence porte un seul grain de chromatine, on rencontre fréquemment aussi des masses de chromatine accolées ou réunies par une bande plus ou moins fine, ou tout à fait séparées, et bien d'autres aspects. Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la fréquence avec laquelle on trouve des globules contenant plusieurs anneaux de *quotidianum* pouvait très bien être le résultat d'une division précoce, et que les formes irrégulières de la chromatine et cette sorte d'étirement représentaient sans doute la phase qui précédait la division. Si donc on retrouve avec une telle fréquence des aspects aussi semblables chez les *Plasmodium* qu'on voudrait considérer comme différents, ce caractère n'est nullement spécifique. Quelle que soit l'interprétation qu'on veuille en donner, l'existence de formes annulaires dans lesquelles la chromatine est irrégulière et abondante n'est pas discutable. Dans les cas de Craig l'intérêt réside dans la prédominance de ces formes, qui nous paraît liée à l'activité particulière des parasites au point de vue de la division précoce, mais on les retrouve dans beaucoup d'infections à *præcox* plus ou moins abondamment mêlées aux anneaux habituels. On peut suivre toutes les transitions entre le grain de chromatine et les formes les plus irrégulières du noyau chez des parasites qui ont tous les caractères de ce type. Nous ne pensons donc pas que cet aspect puisse différencier un *Plasmodium*.

Quant à la zone claire délimitée par l'anneau de *quotidianum*, elle ne saurait représenter autre chose que la vacuole nutritive telle qu'elle est définie par la majorité des auteurs. Nous trouvons cet avis nettement exprimé par Edm. et Et. Sergent (60) qui, dans leurs descriptions des formes annulaires du type *præcox*, indiquent bien que « le centre de l'anneau est clair ».

Pigment

Les particularités présentées au stade jeune par les parasites de la fièvre maligne au point de vue du pigment sont de deux ordres :

— *a*) L'absence de pigment.
b) La finesse et la petite quantité du pigment.

a) Absence de pigment. — L'absence de pigment au stade de forme annulaire caractérise les *Plasmodium* non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne, et *Pl. quotidianum*.

Avant d'étudier ces *Plasmodium* à ce sujet, nous déterminerons les facteurs qui règlent la constatation par l'observateur de la présence ou de l'absence de pigment.

La constatation du pigment dans les formes annulaires est liée à quatre facteurs. Elle dépend :

1° Du moment où cet élément devient visible.
2° De la durée de l'évolution du parasite.
3° Du moment de sa production.
4° Du moment où les formes annulaires quittent la circulation périphérique pour poursuivre leur évolution dans les organes internes.

Le pigment est représenté au début, par de très petites particules et ne devient apparent que lorsque leur agglomération est suffisante. Ce phénomène du rassemblement des grains de pigment est très net au stade présegmentaire où nous les voyons s'agglomérer en une ou deux masses plus ou moins importantes. Il n'y a pas de raison pour que ce rassemblement ne se produise qu'au moment exact où nous pouvons le suivre : il s'effectue dès la formation même du pigment, mais échappe à nos moyens d'investigation pendant un certain temps. Chaque granulation apparente suppose, en effet, une production déjà abondante de granulations élémentaires invisibles et leur rassemblement préalable.

La constatation de la présence du pigment dépend aussi de la

durée d'évolution du parasite. Cet élément apparaît dans la forme annulaire du *præcox* quand le pôle opposé à celui où se trouve la chromatine est épaissi, c'est-à-dire à un stade déjà avancé de l'évolution du parasite dans la circulation périphérique. Sa formation, résultat d'une propriété biologique, n'est pas réglée d'une façon rigoureuse, en ce sens que son début ne concorde pas avec un moment fixe du commencement du cycle évolutif.

D'autre part, le moment où les parasites quittent le sang périphérique est variable. Nous voyons qu'il s'écoule un temps relativement court entre le moment où l'anneau de *præcox* devient pigmenté et celui où il se retire dans les organes profonds. Il suffit, par conséquent, d'un très léger retard dans l'apparition du pigment ou d'une petite avance dans le changement d'habitat des formes annulaires, pour qu'on ne trouve pas de parasites pigmentés dans la circulation périphérique.

L'absence de pigment dans les formes annulaires peut donc s'expliquer par les seules propriétés biologiques du *Plasmodium; elle n'autorise pas à créer une espèce ou même une variété nouvelles de Plasmodium.*

b) Finesse et petite quantité du pigment. — Les *Plasmodium* pigmentés de la quotidienne et de la variété *africana* s'écartent du parasite-type de la fièvre maligne (*præcox*) par la finesse plus grande et le nombre plus petit des grains de pigment.

Nous venons de montrer que l'origine et le processus de formation du pigment empêchent de lui assigner une morphologie invariable. Les causes biologiques qui déterminent l'agglomération des particules pigmentaires en granulations plus ou moins grosses, peuvent agir moins activement dans certaines conditions et laisser cet élément sous la forme de grains fins. L'évolution du parasite et, vraisemblablement, en premier lieu la richesse des globules en hémoglobine, réglant l'abondance du pigment, on doit admettre qu'en dehors de variations considérables, la quantité en plus ou en moins de cette matière ne peut recevoir d'interprétation rigoureuse *ni être considérée comme un caractère différentiel.*

Activité amiboïde

Au point de vue de la propriété amiboïde, les jeunes *Plasmodium* pigmentés de la fièvre maligne et de la variété *africana* se

distinguent du parasite-type par un ralentissement de leur activité dès l'apparition du pigment.

Ainsi que nous l'avons montré, on peut considérer le moment où le pigment devient visible comme variable. Dans les cas où il apparaît tardivement ou dans lesquels son rassemblement en particules visibles ne se réalise pas de bonne heure, la présence du pigment ne se révèle nécessairement qu'à un stade où l'amiboïsme décroît. Une forme pigmentée douée de mouvements amiboïdes importants est une forme dans laquelle le pigment est devenu visible très tôt. Tous les intermédiaires sont possibles entre de telles formes et celles devenues immobiles quand le pigment apparaît. Ces raisons ne s'appliquent, bien entendu, qu'au début du cycle évolutif du parasite de la fièvre maligne, c'est-à-dire aux formes parasitaires de la circulation périphérique. Il est certain que les différences s'effacent dans la suite: la quantité de pigment est alors liée d'une façon plus étroite à l'âge du parasite.

Nous admettons donc qu'il n'existe pas de relation entre l'intensité de l'activité amiboïde d'une forme parasitaire et la quantité de pigment y contenue, et qu'il n'y a pas lieu de fonder de caractère différentiel sur cette particularité.

2°. — Formes en voie de développement

A ce stade nous ne trouvons aucun caractère qui distingue ces parasites secondaires du parasite-type de la fièvre maligne.

Du point de vue de la configuration et de la disposition du protoplasme et de la chromatine dans les formes en voie de développement, les auteurs qui ont décrit des *Plasmodium* pigmentés de la fièvre quotidienne ne mentionnent aucune particularité. Ils indiquent tous que le pigment, à ce stade, se rassemble en une ou deux masses, phénomène qu'on voit se réaliser chez le parasite-type à la même phase de son évolution.

Les *Plasmodium* non pigmentés s'individualisent par l'absence du pigment, sans se distinguer par leur morphologie générale.

L'existence de *Plasmodium* présentant cette particularité a été défendue par Mannaberg et Manson. Marchiafava et Celli (*44*) avaient déjà observé, dans un cas de fièvre pernicieuse, la présence de parasites à tous les stades du développement et de formes de division en rosace *dépourvus de pigment*. Marchiafava et Bigna-

MI (44) trouvent également, dans le sang périphérique d'un malade, des parasites non pigmentés. A l'autopsie, ils constatent, dans le cerveau, la présence de formes ayant le même caractère, mais la rate contient des parasites pigmentés et, de plus, il existe des leucocytes mélanifères. L'absence de pigment dans la plupart des formes était le seul caractère différentiel de ce *Plasmodium*. Ces constatations amènent les auteurs à penser qu'il s'agit peut-être d'un parasite s'éloignant du type habituel. Ils considèrent comme d'autant plus plausible la possibilité d'une évolution sans production de pigment qu'il existe d'autres parasites endoglobulaires, ceux des bovidés par exemple, possédant pareil caractère.

Cependant, contrairement à l'opinion soutenue par MANNABERG et MANSON, il semble bien que l'évolution du *Plasmodium* s'accompagne constamment de production de pigment, car tous les paludéens présentent de la mélanémie; on a toujours trouvé, jusqu'à présent, du pigment dans les organes internes. Si donc, dans certains cas, les formes parasitaires présentes dans le sang périphérique ne sont pas pigmentées, leur développement ne se termine pas sans que cet élément apparaisse. GRALL et MARCHOUX (29), en effet, trouvent généralement des *Plasmodium* pigmentés dans les organes, après décès, chez des malades dont le sang périphérique ne contenait pendant leur vie que des formes sans pigment, et font une constatation analogue sur des formes de division dans un cas pernicieux. Ils citent l'opinion de MAURER qui pense que le pigment se formerait surtout quand le parasite se trouve dans les organes internes. Nous avons vu, d'autre part, au cours de l'étude des formes annulaires non pigmentées, que l'absence de pigment pouvait s'expliquer ou par un retard dans son apparition, ou par la disparition précoce des parasites de la circulation périphérique, et qu'elle ne s'étendait pas nécessairement à toute la durée du développement des *Plasmodium*. Pour être certain de l'existence d'un *Plasmodium* déroulant son cycle évolutif sans jamais produire de pigment, il faudrait ajouter à l'observation de formes non pigmentées dans le sang périphérique la preuve que les organes profonds ne contiennent jamais de parasites pigmentés. L'absence de pigment dans les *Plasmodium* s'expliquerait, d'après METCHNIKOFF (50), par le fait que la segmentation aurait lieu avant que le parasite ait atteint le stade adulte. L'opinion de SAKHAROFF (55) est iden-

tique : l'évolution accélérée faisant qu'il se divise avant d'être mûr et d'avoir formé son pigment.

Il est intéressant de relater, par analogie avec ce qui pourrait se produire dans le *Plasmodium* humain, une observation de Et. Sergent (63) sur le *Plasmodium* des oiseaux (*Plasmodium relictum*). Au cours de ses nombreuses expériences sur ce parasite, l'auteur a constaté l'apparition de formes sans pigment et de formes à pigment très fin chez un canari inoculé avec le *Plasmodium* normal, c'est-à-dire possédant un gros grain de pigment très apparent ; il a pu les reproduire chez d'autres canaris. Le virus, depuis longtemps employé au laboratoire, n'avait jamais donné de formes semblables au cours de près de mille inoculations et a continué dans la suite à produire des formes typiques. Il faut bien admettre dans ce cas, qu'il n'y a pas eu apport d'un virus étranger donnant des formes non pigmentées et des formes à pigment très fin, mais que celles-ci résultent d'une modification de la morphologie normale. Le nombre considérable de parasites observés par l'auteur au cours de l'étude expérimentale du paludisme des oiseaux, montre la grande rareté de ce phénomène.

D'autre part, il est instructif de rapprocher le nombre important d'observations de *Plasmodium* non pigmentés de la fièvre maligne et l'absence complète de remarques de ce genre faites sur les deux autres types de parasites, *vivax* et *malariæ*. Le fait tient à ce que seul le pigment du *præcox* peut permettre de semblables divergences d'opinion. Alors, en effet, que le pigment, chez *Pl. vivax* et chez *Pl. malariæ* est bien visible et relativement abondant, il n'est représenté dans les formes annulaires de *præcox* que par des granulations fines et discrètes ; d'où la possibilité d'interprétations différentes dès que surviennent quelques légères variations dans la quantité ou le moment d'apparition.

La biologie particulière du parasite de la fièvre maligne crée une autre source de discussions. Dans les deux autres types (*vivax* et *malariæ*), le pigment, quel que soit le moment où il se forme, devient toujours visible avant la fin de l'évolution. S'il tarde à apparaître au contraire dans les anneaux du *præcox*, comme les parasites ne circulent plus dans le sang périphérique à partir d'un certain moment, les formes pigmentées échappent à l'examen microscopique pratiqué dans les conditions habituelles.

La variété *africana* de Ziemann est représentée, au stade avancé de son cycle évolutif, par des formes comparables à celles du parasite-type, mais qui en diffèrent par le *pigment disposé en grains* au lieu d'être en masses compactes. Nous verrons dans le paragraphe suivant, à propos des formes de division, les facteurs qui peuvent régler la forme et la disposition de cet élément et qui expliquent la structure du parasite observé par Ziemann.

Les formes en voie de développement de *Pl. quotidianum* possèdent, d'après Craig, les caractères suivants :

Dimensions : 1 à 3 μ de diamètre.
Protoplasme : Peu abondant et mal délimité.
Chromatine : Relativement abondante, en granules irréguliers ou en filaments dispersés dans le protoplasme.
Pigment : Peu abondant ; un ou deux blocs compacts irréguliers, au centre ou dans son voisinage.

Nous reconnaissons dans cette description le parasite-type de la fièvre maligne. En dehors, en effet, de la question de taille, dont nous avons déjà fixé la valeur taxinomique, les caractères soi-disant spécifiques tirés de l'abondance ou de la disposition de la chromatine se retrouvent dans certaines formes en voie de développement du *præcox*. En ce qui concerne le pigment, le parasite de Craig représente une sorte de transition entre les *Plasmodium* pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne, mais ne s'en distingue pas réellement.

3°. — Formes en voie de division

Pour ces formes, nous étudierons successivement les caractères morphologiques suivants :

a) Dimensions.
b) Absence de pigment.
c) Forme et situation du pigment.
d) Nombre et caractères des mérozoïtes.

a) *Dimensions.* — Les formes de division des *Plasmodium* de la fièvre maligne ont des dimensions différentes.

Au moment où il entre en schizogonie le *Plasmodium* pigmenté de la fièvre maligne quotidienne est plus petit que le *præcox*, d'après Marchiafava et Bignami (44), Mannaberg et Manson fixent sa taille au quart ou au tiers du globule.

La forme de division du *Plasmodium* non pigmenté de la quotidienne occupe, d'après Mannaberg, le cinquième ou le quart du globule ; seulement le quart ou le tiers d'après Manson.

La variété *africana* emplit le quart ou la moitié du globule, les deux tiers au maximum.

Quant au *Pl. quotidianum*, il donne des formes de division ayant un diamètre de 2 μ 5 à 3 μ, c'est-à-dire, d'après l'auteur, environ deux fois plus petit que celui du *præcox*.

On sait qu'un grand désaccord règne quant à la taille des formes de division du type *præcox*, pris comme terme de comparaison.

D'après Ascoli (6) le 1/3 ou les 3/4 du globule sont envahis par le *præcox* au moment de la schizogonie.

Marchiafava et Bignami (44) rencontrent des formes de division n'occupant que le quart du globule et d'autres qui l'emplissent complètement.

D'après Ziemann, la forme de division occupe la moitié ou les 3/4 du globule ; tandis que d'après Billet (10) elle l'emplit presque entièrement.

Les dimensions des formes de division du parasite-type n'ont donc pas été fixées d'une façon précise et invariable, ce qui prouve bien qu'on n'en observe jamais d'absolument semblables. Nous ne croyons pas que la taille, quand elle reste inférieure à celle du globule, puisse caractériser un parasite à ce stade. On conçoit parfaitement qu'un schizonte parvenu au terme de son évolution entre en schizogonie sans que ses dimensions aient atteint une valeur rigoureusement déterminée. Si une forme de division peut être définie par sa taille, le nombre des mérozoïtes et l'état du globule parasité, ces trois caractères ne doivent pas être considérés dans des limites trop étroites; ils ne possèdent qu'une valeur relative, par comparaison avec ceux des autres types.

La petitesse du *Pl. quotidianum* au stade présporulé est bien mise en évidence dans les microphotographies qui accompagnent les descriptions de Craig et qui montrent des formes de division occupant seulement la moitié du globule, alors que celles du *præcox* l'emplissent presque entièrement. Cependant, l'auteur en représente une dont les dimensions sont supérieures à la moitié du globule. Bien qu'exceptionnelle, la présence de ces formes prouve que ce caractère est variable et n'a pas de valeur différentielle absolue.

b) Absence de pigment. — Le pigment est absent dans un type de *Plasmodium* de la fièvre maligne quotidienne. Nous avons exposé à propos des formes en voie de développement les remarques suggérées par ce caractère ; nous n'y reviendrons pas ici.

c) Forme et situation du pigment. — La forme du pigment et sa situation dans le protoplasme sont des caractères dont nous avons déjà montré les raisons de variabilité. Dans nombre de parasites, le pigment se rassemble en une masse plus ou moins régulière au moment de la schizogonie, mais ce phénomène peut ne pas être encore réalisé lorsque s'achève la division de la chromatine. La situation du pigment dans le protoplasme peut varier aussi. On observe en effet normalement, dans un type donné, tous les intermédiaires depuis la rosace typique avec pigment central et fragments de chromatine régulièrement disposés tout autour, jusqu'à la forme de division asymétrique dans laquelle le pigment occupe une position quelconque plus ou moins excentrique, et même périphérique. Dans l'activité biologique qui doit présider à la schizogonie, à un stade où les divers constituants du parasite subissent des modifications aussi importantes, il semble bien que leur groupement ne reproduise pas toujours un aspect-type immuable. *Pl. malariæ* par exemple, dont les formes de division revêtent avec une plus grande fréquence que celles des autres types la configuration en rosace ou en marguerite, présente pourtant de nombreuses formes où fragments de chromatine et pigment sont très irrégulièrement disposés.

d) Nombre de mérozoïtes. — Le nombre de mérozoïtes est des plus variables.

La division schizogonique du *Plasmodium* pigmenté de la quotidienne aboutit à la formation de 6 à 8 mérozoïtes, et souvent plus, d'après Mannaberg et Manson ; de 6 à 10, d'après Marchiafava et Bignami (44).

Les premiers auteurs reconnaissent le même nombre de mérozoïtes au *Plasmodium* non pigmenté de la quotidienne.

La variété *africana* possède des formes de division donnant de 6 à 12 mérozoïtes, rarement 15.

Graig fixe au *quotidianum* une moyenne de 12 à 14, les extrêmes pouvant être 6 et 18.

Pour avoir une idée de la valeur exacte qui peut être accordée au nombre de mérozoïtes pour la différenciation des espèces ou

variétés d'espèce de *Plasmodium*, il suffit de se rappeler la diversité des chiffres indiqués par les auteurs classiques pour le type *præcox* auquel les parasites précédents sont comparés.

Ziemann le fixe entre 6 et 25; pour Manson il y en aurait 10 à 12, rarement 16. Castellani et Chalmers (13) indiquent le nombre de 8 à 15, Brumpt (12) celui de 8 à 10 et quelquefois plus. D'après Billet, il atteindrait souvent 32. Marchiafava et Bignami (44) observent aussi des variations importantes; certaines formes ayant 6 à 10 fragments de chromatine tandis que d'autres en ont 14 à 16. Leur nombre peut être très élevé dans certains cas puisque Malcolm Watson (70) a pu voir des formes de division donnant 25 à 40 mérozoïtes.

L'étude de très nombreux dessins et microphotographies nous a montré, en outre, qu'on a souvent décrit comme formes de division des éléments où la fragmentation de la chromatine n'était pas forcément achevée. En dehors des formes dans lesquelles les mérozoïtes sont nettement séparés, il est difficile de dire si la schizogonie est terminée ou non. Or, le stade de sporulation dure si peu qu'il est pratiquement rare de le rencontrer. Au cours d'un examen où nous avons observé 115 rosaces, nous n'avons pas vu une seule fois de mérozoïtes mis en liberté par éclatement. De plus, lorsque les mérozoïtes apparaissent libres on peut se demander si une cause étrangère, dûe par exemple à la technique de prélèvement et d'étalement du sang, n'a pas déterminé leur expulsion avant la maturité complète du schizonte. *La numération de fragments chromatiques situés dans une masse de protoplasme ne peut donc servir de base solide à une détermination spécifique.*

3. — Caractères morphologiques des formes sexuées

Les formes sexuées des *Plasmodium* pigmentés de la fièvre quotidienne sont semblables à celles du parasite-type.

Tous les auteurs qui ont décrit des types de *Plasmodium* non pigmentés du même type fébrile ont dû reconnaître que, seules, les formes asexuées sont dépourvues de pigment, à l'exclusion des gamètes. Les *Plasmodium* non pigmentés possèdent donc des gamètes morphologiquement identiques aux gamètes du *præcox*.

D'après Craig (24), les gamètes de *Pl. quotidianum* ne peuvent être distingués pratiquement de ceux du parasite-type ; ils seraient cependant un peu plus petits, moins élancés et plutôt réniformes.

Ziemann observe dans la variété *africana* des croissants qui ont les caractères du *præcox* et des *formes sphériques*. Ces dernières ne sont pas spéciales au parasite qu'il décrit, car on sait que les gamètes du *præcox* peuvent présenter cet aspect déjà vu par Laveran (37) qui, dès ses premières descriptions, indique qu'ils « ont parfois une forme ovalaire ». Tous les classiques l'admettent ; Brumpt, en particulier, s'exprime ainsi : « les gamètes ont la forme de corps en croissant ; ils deviennent quelquefois ovales et même sphériques dans le sang périphérique ».

La plupart des auteurs qui ont décrit des *Plasmodium* de la fièvre maligne différents du type *præcox* ont donc observé des formes sexuées *qui ne se différencient pas des gamètes en croissant habituels*. Les rares variations qu'ils signalent sont trop légères pour caractériser vraiment des types nouveaux ou particuliers.

4. — Etat des globules parasités

Tous les parasites non classiques décrits dans la fièvre maligne se comportent de la même façon vis-à-vis des globules rouges. Ils ne déterminent jamais d'hypertrophie; et les modifications de la coloration ou de l'aspect général des hématies sont peu importantes ou comparables à celles que produit le *Plasmodium præcox*.

5. — Caractères du type fébrile

Sauf pour la variété *africana*, le type quotidien de la fièvre constitue la principale raison qui a fait placer les divers *Plasmodium* de la fièvre maligne hors du type classique. Marchiafava et Bignami (44) reconnaissent, en effet, que le *Plasmodium* de la fièvre quotidienne se distingue du parasite-type de la fièvre maligne plus par la modalité de son action pathogène que par ses caractères morphologiques. Craig (24) donne aussi une grande importance à la courbe thermique dans l'infection à *Pl. quotidianum*.

Le fait qu'un parasite produit une fièvre quotidienne est-il suffisant pour permettre de le considérer comme différent du parasite-type de la fièvre maligne ? La réponse à cette question doit se fonder sur les caractères de la fièvre dûe au *præcox* que nous allons déterminer tout d'abord.

La fièvre déterminée par le *Pl. præcox* est irrégulière. G. Senevet (57) montre cette irrégularité non seulement dans les premières

manifestations de l'infection à *præcox,* mais aussi dans les deux autres groupes d'accidents palustres.

Dans les cas cliniques de première invasion non traités, la fièvre présente, d'après cet auteur, les caractères suivants : le premier jour « la température atteint 39° ou 40°. Le lendemain elle redescend parfois à la normale, mais, le plus souvent, elle se maintient en plateau aux environs des chiffres précédents; plateau souvent encoché de chutes brusques et temporaires à 37° ou 38° La fièvre continue rémittente apparaît chez le malade ». Cette fièvre « dure 10 à 15 jours et se termine par une défervescence progressive ».

Les « rechutes à brève échéance » ne se manifestent pas non plus par une fièvre intermittente. « Pendant une période dont la durée varie entre 3 à 12 jours, le malade présente des accès de fièvre... d'allure continue rémittente dans la plupart des cas dûs au *præcox* ».

Dans les « rechutes à longue échéance », les manifestations fébriles sont encore plus variables.

La fièvre continue serait dûe, d'après le même auteur, au phénomène de la division précoce; « le parasite agit à la manière des agents septicémiques ordinaires et entraîne, comme la plupart d'entre eux, une fièvre d'allure continue ».

La fièvre irrégulière tiendrait, d'après Stephens et Christophers (66), à ce que des schizontes provenant de formes de division évoluant dans les organes internes viendraient irrégulièrement dans le sang périphérique; il y aurait ainsi « durée constante du développement, mais le début du développement serait inconstant ». Edm. et Et. Sergent (60) font remarquer que « il est rare, dans la pratique, de voir se dérouler dans le sang des malades le cycle schématique du développement des parasites ».

La fièvre maligne causée par le type *præcox* est loin de revêtir dans tous les cas l'allure tierce ou irrégulière. Elle peut encore devenir quotidienne et par suite régulière en raison de l'évolution du parasite en vingt-quatre heures ou de la présence de deux générations, sans l'intervention d'un *Plasmodium* distinct.

Ces fait ont amené Grall et Marchoux à conclure que « la clinique ne donne que des renseignements insuffisants sur la nature du parasite qui cause la fièvre ». Daniels et Wilkinson (25) avaient émis cette opinion : « en pratique », disent-ils, « un type de fièvre peut se transformer graduellement en un autre sans aucun chan-

gement des caractères du parasite ». Il est intéressant de remarquer que des infections d'intensité comparable déterminent chez deux individus des types cliniques différents de fièvre. Jancso (34), en effet, infectant expérimentalement deux sujets avec des *anophèles* nourris sur le même paludéen, et conservés dans les mêmes conditions, observe chez l'un une fièvre continue avec symptômes graves, tandis que l'autre présente une fièvre bénigne à type tierce. Craig (24) lui-même, qui insiste beaucoup sur les élévations quotidiennes de température dans les infections à *Pl. quotidianum*, observées chez des soldats ayant accepté de ne pas prendre de quinine, reconnaît qu'il est assez exceptionnel d'observer des paroxysmes réguliers dans les fièvres malignes qui tendent naturellement à l'irrégularité.

Le type clinique de la fièvre n'est donc pas toujours lié au type parasitaire et par conséquent ne peut pas être considéré comme un caractère différentiel.

6. — Expérimentation

Aucune expérience n'a démontré la possibilité de transmission d'une des formes parasitaires différentes du parasite-type de la fièvre maligne par un *anophèle* infecté avec du sang contenant ce *Plasmodium*. Craig (24), en particulier, regrette qu'on n'ait rien tenté pour reproduire le type clinique déterminé par le *Pl. quotidianum*. Cependant, une observation a été faite indirectement sur ce sujet. Il s'agit de l'inoculation expérimentale de trois personnes que Samuel T. Darling (26) réalisa par la piqûre d'un *anophèle* infecté avec du sang contenant du *præcox*. Dans deux cas, la fièvre, qui était du type tierce au début, devint quotidienne, sans modifications de la morphologie des parasites, et avant toute administration de quinine, ce que Craig (24) conteste d'ailleurs. Nous ne tirerons pas de conclusion de cette observation quant aux types de *Plasmodium* en cause, mais nous remarquerons qu'elle prouve la possibilité du changement du type fébrile, changement que beaucoup d'observateurs ont observé dans les conditions ordinaires.

En dehors de cette expérience, aucune contribution n'a été apportée, à notre connaissance, pour appuyer sur des bases expérimentales l'existence de ces parasites différents en apparence du type classique.

⁂

Nous rapprocherons du *quotidianum* de Craig la description d'un autre *Plasmodium* qui porte le même nom, mais qui s'en écarterait par certains caractères. Bates, après avoir examiné diverses classifications, parmi lesquelles celle de Craig, et examiné la valeur des caractères différentiels accordés aux divers parasites, conclut qu'il existe deux *Plasmodium* de la fièvre maligne, auxquels il donne les noms de *Pl. falciparum subtertianum* et de *Pl. falciparum quotidianum.*

Le *quotidianum* de Bates, comme celui de Craig, possède tardivement du pigment, cet élément y apparaissant sous forme de petites granulations habituellement disséminées dans le protoplasme. Craig ne décrit que des formes pigmentées, à pigment peu abondant, disposé en une ou deux masses compactes irrégulières, aspect qui, pour Bates, est réalisé seulement au moment de la schizogonie.

Des divergences apparaissent aussi à propos de la taille. Le *quotidianum* de Craig a un diamètre ne dépassant pas 3 μ, celui de Bates étant égal, ou presque, au globule; les petites dimensions caractérisent au contraire *Pl. falciparum subtertianum.*

Ces descriptions assez différentes de parasites ayant reçu la même appellation montrent l'étendue du désaccord et combien les distinctions sont factices, lorsqu'on veut les faire reposer sur des caractères différentiels insuffisants.

⁂

En résumé, si l'on interprète d'une façon exacte les caractères du præcox, *on voit que les autres parasites décrits dans la fièvre maligne ne présentent aucune particularité morphologique ou clinique qui puisse les différencier du premier et qui autorise à les considérer comme des espèces ou sous-espèces valables. Les divergences d'opinion ont leur origine dans les variations possibles de la durée du cycle évolutif, du moment où les formes annulaires quittent la circulation générale pour aller terminer leur développement dans les organes profonds, dans le nombre inconstant des mérozoïtes, dans le polymorphisme du pigment et du type fébrile. Pour nous, parasites pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne,* Pl. quotidianum, *la variété* africana, *et le* falciparum quotidianum *appartiennent au type* præcox *dont ils ne représentent que des modalités transitoires.*

D'autres parasites s'écartant des types classiques ont été décrits: *Pl. tenue*, par Stephens (1914), *Pl. caucasicum*, par Marzinowsky (1916), *Pl. vivax*, variété *minuta*, par Ahmed Emin (1914). Pour en aborder l'étude critique avec plus de clarté, nous extrairons la substance des observations cliniques qui se rapportent à ces espèces parasitaires et la condenserons dans un cadre schématique uniforme.

II. — *PLASMODIUM TENUE* Stephens 1914 (67)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..	1.
Origine ethnique.....	Hindou.
Sexe :.....	?
Age :.....	Enfant.
Profession : ? — *Pays où se sont produits les premiers accès* : ? — *Date des premiers accès* : ? — *Résidence depuis cette époque* :....	?
Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi* : ? — *Symptômes observés au moment du prélèvement de sang* : ? — *Caractères de la fièvre* : ? — *Volume de la rate* : ? — *Renseignements particuliers* :.....	»
Localité où le malade a été examiné :.....	Pachmari (Provinces Centrales de l'Inde).
Date du prélèvement de sang :.....	Automne 1913.
Date et heure de la dernière prise de quinine :	?

2. — Caractères morphologiques du nouveau *Plasmodium*

De fins appendices s'étendent souvent dans le globule ou se présentent comme des corps plus ou moins annulaires pourvus de longues queues. Ils peuvent être multiples et donner les formes les plus bizarres comme celle d'une toile d'araignée ou d'un filet irrégulier.

Le protoplasme est toujours peu abondant, le parasite peu volumineux. Le volume de la chromatine, qui prend les formes les plus variées, est hors de proportion avec la taille du parasite. La présence de grains chromatiques, comme dans les formes annulaires des autres espèces, est rare. Dans les prolongements protoplasmiques des formes aranéeuses, on peut voir plusieurs bandes de chromatine, et il n'est pas rare d'observer un petit grain de la même substance hors du parasite (à moins que le prolongement protoplasmique qui le réunit à la masse principale soit si fin qu'il devienne invisible). Les masses de chromatine sont fréquemment angulaires et font saillie aux points où cessent les appendices protoplasmiques.

Etat des globules parasités. — Les modifications morphologiques sont douteuses.

Avec *Pl. tenue* nous abordons l'étude d'une forme parasitaire dont la description est moins complète que celle des *Plasmodium* qui viennent d'être étudiés : les caractères différentiels de ces derniers étaient en effet indiqués à tous les stades, depuis la forme jeune jusqu'aux schizontes mûrs, tandis que ce nouveau *Plasmodium* est décrit seulement à une phase de son évolution asexuée. L'auteur n'a observé ni schizontes âgés, ni formes de division, ni gamètes, mais uniquement de jeunes parasites non pigmentés, dont les principaux caractères distinctifs seraient :

1. — La très grande activité amiboïde, et la présence d'appendices protoplasmiques très fins.

2. — Le petit volume du parasite.

3. — L'abondance de la chromatine et sa répartition irrégulière.

(L'étude n'ayant porté que sur des lames de sang, le type fébrile n'est pas indiqué).

La grande activité amiboïde se manifeste par l'apparition de fins appendices protoplasmiques qui s'étalent dans le globule comme des sortes « de longues queues de corps plus ou moins annulaires », et qui « peuvent être multiples et donner au parasite des formes singulières et bizarres, comme celle d'une toile d'araignée ou d'un filet irrégulier ».

Cependant, il existe encore des formes annulaires, bien qu'il soit « difficile d'en trouver de tout à fait typiques ». Certains parasites du même malade présentent donc un amiboïsme moins intense que le plus grand nombre, et conservent l'aspect habituel. Laissés dans l'organisme, auraient-ils pris dans la suite la forme irrégulière du nouveau *Plasmodium*, ou ont-ils déjà vu s'éteindre leur activité amiboïde, et après avoir été des *Pl. tenue* sont-ils redevenus des parasites semblables au *præcox* ? Leur présence parmi les autres a une grande valeur. D'ailleurs Stephens ne refuse pas au type *præcox* un certain degré d'amiboïsme, et lui reconnait même des formes « d'étoile de mer » ou bacilliformes. Cette conception du *præcox* est une preuve de plus de la diversité des termes de comparaison dont les auteurs se sont servis pour différencier leurs nouveaux parasites. Nous avons eu l'occasion de le montrer à plusieurs reprises. Notons ici les limites relativement étendues que l'auteur accorde au type *præcox*. Il admet d'autres formes que l'anneau classique, et figure parmi ceux de ses dessins qui se rapportent à ce type des parasites que nous ver-

rons plus loin considérés comme atypiques par un grand nombre d'auteurs.

Si l'on s'en tient à la plupart des descriptions classiques, de telles formes parasitaires représentent un aspect intermédiaire entre le *Pl. tenue* et les formes annulaires habituellement rencontrées. Les formes *tenue* ne traduisent en somme qu'une exagération de l'activité amiboïde, déjà bien apparente dans le *præcox* tel que l'admet Stephens. Que les appendices protoplasmiques s'allongent, augmentent de nombre et deviennent irréguliers, l'étoile de mer qui appartient encore au type *præcox* deviendra la forme aranéeuse qui caractérise le parasite nouveau.

Il ne nous semble pas démontré que la taille du parasite soit réellement petite. Malgré leur finesse respective les pseudopodes réunis représentent une quantité de protoplasme qui est bien dans les limites habituelles du *præcox*.

L'abondance et l'irrégularité sont deux caractères très apparents de la chromatine qu'on ne rencontre pas d'habitude dans les parasites du type *præcox*. Nous ne pouvons pas cependant leur attribuer une grande valeur différentielle. Nous avons vu en effet, à propos de *Pl. quotidianum*, que les formes irrégulières du noyau chromatinien représentaient une phase d'étirement, reconnue et figurée par la majorité des observateurs, et peut-être le stade préparatoire à une division à l'intérieur du globule. La forme de cet élément dans les *Pl. tenue* n'est en somme que la représentation d'aspects comparables, mais réalisés d'une façon désordonnée. L'irrégularité de la chromatine, qui entre pour beaucoup dans l'impression d'abondance qu'elle produit, n'est que le corollaire de l'irrégularité du protoplasme dont les aspects bizarres traduisent une activité extraordinaire du parasite et entraînent des modifications correspondantes des formes de la chromatine. Il convient de leur donner une juste importance, laquelle est insuffisante à légitimer une différenciation spécifique, surtout quand ces aspects ne sont pas accompagnés de caractères plus fixes que ceux dont nous avons eu à nous occuper jusqu'à présent.

D'après l'auteur, les mêmes caractères du *tenue* sont encore opposables au *Plasmodium* de la fièvre maligne quotidienne, « dont la morphologie diffère si peu du parasite de la tierce maligne », et au *Pl. vivax*. Cependant, Stephens se garde d'affirmer, pour son cas, l'absence d'hypertrophie des globules, l'absence de pigment

et la non production d'altérations globulaires telles que les grains de Schuffner. De plus, *Pl. tenue* diffère de *Pl. malariæ* par son activité amiboïde et par sa ténuité, dit-il. Mais il convient de noter que les parasites étudiés par Stephens étaient accompagnés d'une forme plus volumineuse que les autres, située dans un globule hypertrophié contenant des grains de Schuffner, et tellement différente des autres que l'auteur déclare n'avoir pas pu la distinguer d'une forme de tierce bénigne. Dans une publication ultérieure, Stephens (68) considère qu'il s'agit vraisemblablement d'une forme de *vivax,* et fait connaître qu'il a observé aussi la présence de formes de *Pl. malariæ* dans d'autres étalements de sang du même cas.

Nous discuterons plus loin l'origine des formes en apparence anormales du *Plasmodium tenue* (voir. chap. IV), mais nous pouvons dire dès maintenant que leurs caractères ne sont nullement spécifiques.

III. — *PLASMODIUM CAUCASICUM* Marzinowsky 1916 (48)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :	1.
Origine ethnique :	Caucasienne.
Sexe :	Féminin.
Age :	4 ans.
Profession :	»
Pays où se sont produits les premiers accès :	Baklanovka (littoral de la Mer Noire).
Date des premiers accès :	Début de l'été 1910.
Résidence depuis cette époque :	Baklanovka.
Marche de la maladie :	Fièvre tierce au début de l'été ; accès quotidiens à partir du 9 septembre 1910
Traitement suivi :	La malade est traitée par la quinine.
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :	Vomissements, céphalées, constipation, troubles de la nutrition, peau et muqueuses anémiques.
Caractères de la fièvre :	Type tierce régulier au début ; à partir du 9 septembre, accès quotidiens, la température se maintenant élevée.
Volume de la rate :	La rate n'est pas sensible à la palpation.
Evolution ultérieure du paludisme :	Les accès cèdent facilement au traitement ; 2 ans plus tard se produit une rechute à *Pl. vivax*.
Renseignements particuliers :	Le sang a été prélevé au moment de la crise fébrile (40°).
Localité où la malade a été examinée :	?
Date du prélèvement de sang :	12 septembre 1910.
Date et heure de la dernière prise de quinine :	?

2. — Caractères morphologiques du nouveau *Plasmodium*

Formes annulaires: Plus petites que celles de *Pl. præcox.*

Protoplasme : Forme un anneau bien rond, plus épais que dans le *præcox*, et qui ne se rétrécit presque pas près du noyau.

Chromatine : Plus abondante que dans le *Pl. præcox;* elle forme un noyau qui fait à moitié saillie sur la circonférence de l'anneau.

Pigment : Absent.

Formes plus développées :

Chromatine : Floue, se colore faiblement.

Pigment : Bloc compact à la périphérie du parasite.

Formes de division :

Dimensions : Environ le tiers du globule.

Chromatine : Se divise en 2, 4, 8 ou 12 fragments (exceptionnellement 16); puis se produit une réduction.

Pigment : Bloc compact à la périphérie du parasite.

Mérozoïtes : 8 à 10 au maximum ; triangulaires, leur noyau allongé gardant la trace de la fusion des deux masses chromatiques, forme la base.

Formes sexuées : Indéterminées. Observation d'éléments particuliers dont la signification échappe.

Etat des globules parasités :

Volume : Normal.

Forme : Non modifiée.

Coloration : ?

Altérations globulaires : Il existe souvent des granulations de Maurer et de Schuffner.

L'auteur fonde la création d'une nouvelle espèce de *Plasmodium* sur des caractères morphologiques particuliers, marqués surtout à deux stades du développement dans le sang périphérique : les stades de forme annulaire et de division schizogonique.

Formes annulaires. — Nous remarquerons encore ici que la taille des anneaux de *præcox,* auxquels *Pl. caucasicum* est comparé, peut être celle du parasite à une certaine phase de son évolution, mais non celle qui le caractérise pendant toute la durée du stade annulaire. La question des dimensions des anneaux a été longuement étudiée à propos de *Pl. quotidianum :* nous savons que le volume d'un parasite est avant tout fonction de son âge, l'anneau très jeune de *præcox* pouvant être également très petit.

La plus grande épaisseur de l'anneau tient à ce que le parasite possède un protoplasme relativement abondant à un stade où la forme annulaire de *præcox* a, au contraire, des dimensions réduites. Peut-on considérer une variation de quantité dans ces limites comme une grande différence au point de vue morphologique ?

D'autres protozoaires nous offrent l'exemple de parasites d'une même espèce présentant des variations assez marquées de la quantité de protoplasme : ainsi *Trypanosoma rhodesiense*, peut être représenté par des individus plus ou moins trapus. De plus, l'ensemble des caractères importants qu'il a été nécessaire de grouper pour différencier les trois types morphologiques de *Plasmodium*, nous montre qu'une variation aussi minime dans l'épaisseur d'une forme annulaire est sans valeur taxinomique.

L'abondance de la chromatine chez *caucasicum* est en rapport avec la quantité plus grande de protoplasme. Nous croyons qu'elle en est le complément et doit recevoir la même interprétation.

La saillie du noyau sur l'anneau protoplasmique n'est à notre avis qu'un aspect bien ordinaire de la disposition de cet élément chez *Pl. præcox*. La bague à châton des classiques n'est qu'un schéma, très diversement réalisé.

L'absence de pigment dans les anneaux de *Pl. caucasicum* est un caractère qui, comme nous l'avons vu, n'autorise pas à séparer un parasite du type *præcox*.

Les divers caractères attribués à l'anneau de *Pl. caucasicum* ne sont donc pas spécifiques et ne le distinguent pas nettement du *præcox* du même âge.

Formes en voie de développement. — Elles sont constituées, chez *Plasmodium caucasicum*, par une masse de protoplasme avec chromatine sans vacuole et pigment compact, tout comme celles du *præcox*. A noter que certaines formes bien développées, *identiques au præcox* se rencontrent dans le sang périphérique.

Formes en voie de division. — Elles occupent environ le tiers du globule, comme beaucoup de formes de *præcox* au moment de la schizogonie.

La situation du pigment à la périphérie du parasite, autre caractéristique du *caucasicum*, est d'observation fréquente dans le *præcox ;* nous avons d'ailleurs déjà donné à cette disposition du pigment sa juste valeur taxinomique.

Le nombre de mérozoïtes n'offre rien de particulier non plus. Le chiffre de 8 à 10 a été attribué à de nombreux parasites et fréquemment au *præcox*. Seule, la réduction de la chromatine reste un phénomène que nous ne pouvons pas interpréter, si tant est qu'il existe.

La forme triangulaire des mérozoïtes n'est vraisemblablement

qu'une modification de la forme sphérique classique, d'ailleurs très irrégulière le plus souvent.

En somme, les critiques générales que nous avons précédemment formulées contre la validité spécifique des parasites non classiques de la fièvre maligne s'appliquent à *Plasmodium caucasicum, qui doit rentrer dans le cadre du Plasmodium præcox.*

Etat des globules parasités. — *Pl. caucasicum* ne déterminant pas d'hypertrophie du globule se rapproche aussi, par ce caractère, du *Pl. præcox.* Ses analogies avec ce parasite se poursuivent encore dans les altérations globulaires qu'il produit ; il existe en effet des taches de Stephens et Christophers (taches de Maurer). Il nous parait difficile d'interpréter la présence concomitante de grains de Schuffner autrement que comme le résultat des descriptions variables qui ont pu en être données.

En définitive, *Pl. caucasicum* présente, pendant toute la durée de son évolution, *des caractères comparables à ceux du præcox.*

IV. — *PLASMODIUM VIVAX* variété *MINUTA* Ahmed Emin 1914 (3)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :	6.
Origine ethnique :	Pèlerins venant de Chine, des Iles de la Sonde, de l'Inde, de la Perse et de la côte orientale d'Afrique.
Sexe :	Masculin.
Age :	Adultes.
Profession : ? — Pays où se sont produits les premiers accès : ? — Date des premiers accès : ? — Résidence depuis cette époque :	?
Marche de la maladie : ? — Traitement suivi :	?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :	Symptômes de paludisme grave.
Caractères de la fièvre : ? — Volume de la rate : ? — Evolution ultérieure du paludisme : ? — Renseignements particuliers :	»
Localité où les malades ont été examinés :	Lazaret de Camaran (île de la mer Rouge).
Date du prélèvement de sang :	1913 ?
Date et heure de la dernière prise de quinine :	?

2. — Caractères morphologiques du nouveau *Plasmodium*

Formes annulaires. —	*Nombre dans le globule :*	2 ou 3, jusqu'à 5.
	Dimensions :	Taille du *præcox.*
	Protoplasme :	Mince anneau; mouvements amiboïdes très actifs.
	Chromatine :	Un grain qui se divise d'une façon précoce en 2 ou 3 fréquemment.
	Pigment :	0.
Formes plus âgées. —	*Dimensions :*	A peu près la moitié du globule.
	Protoplasme :	Forme une masse.
	Chomatine :	Lâche dans vacuole claire.

Pigment : Quelques grains très fins.

Formes de division. — Dimensions : Jamais supérieures aux 3/4 du globule.

Pigment : Petite quantité rassemblée en un point avec la plus grande partie du protoplasme.

Nombre de mérozoïtes : 4 à 10.

Formes sexuées. — ♂ et ♀, arrondies, occupant généralement les 3/4 du globule, parfois libres. Pigment en bâtonnets.

Etat des globules parasités :

Volume, forme, coloration : non modifiés.
Altérations globulaires : Présence de grains de SCHUFFNER, ou de particules déposées autour du parasite, affectant parfois une disposition filamenteuse, aussi intensément colorées que la chromatine.

Ce nouveau parasite est décrit à tous les stades de son développement, visibles sur une même lame. L'auteur en énumère les caractères sans insister sur leurs différences avec ceux des types déjà connus et sans mentionner les particularités qui l'en éloignent.

Formes annulaires. — Par leur taille, la forme de l'anneau protoplasmique et du grain de chromatine, elles sont semblables aux parasites jeunes du type *præcox*, ainsi que l'auteur le reconnaît lui-même, ou encore du type *malariæ*. Dans les microphotographies qui accompagnent le mémoire, nous trouvons des figures qui confirment encore cette ressemblance : le parasitisme multiple d'un globule et l'étirement de la chromatine sont les caractères habituels du *præcox*, mais peuvent se retrouver dans les cas d'infection intense à *Pl. malariæ*. De plus, un des parasites figurés représente « une forme amiboïde très jeune et très active » qui réalise, par l'irrégularité de ses prolongements protoplasmiques, un de ces aspects « atypiques » dont nous verrons plus loin la signification.

Schizontes. — Les dimensions de la masse protoplasmique

sont à peu près égales à la moitié du globule rouge; la disposition de la chromatine dans une vacuole claire et la présence de quelques grains de pigment n'offrent aucun caractère de nouveauté.

Dans l'une des figures de la planche annexée au travail d'Ahmed Emin, la chromatine est rassemblée au centre d'une masse de protoplasme et le pigment disposé en demi-couronne. Peut-être s'agit-il d'un jeune gamète de *præcox* ou de *malariæ,* mais, ignorant si le protoplasme présente une coloration un peu différente des autres formes, nous ne pouvons conclure.

Formes de division. — Que, à ce stade, la rosace atteigne sa taille maxima des 3/4 du globule ou qu'elle soit plus petite, nous ne voyons rien là qui permette d'en faire un type nouveau. Nous avons déjà fixé la valeur que nous accordions au nombre de mérozoïtes : s'il ne dépasse pas 10, c'est que la schizogonie se fait en milieu exceptionnel ou que la forme de division qui le fournit appartient à un autre type classique, dont les gamètes prouvent l'identité.

Gamètes. — Nous les considérons, d'après leur description et les microphotographies qui l'appuient, comme des éléments identiques aux gamètes de *malariæ,* en raison de leur forme sphérique, de leur taille, qui est celle du globule, de leur noyau rond ou ovale, et de leur pigment disposé en gros grains ou en bâtonnets.

En résumé, le cas d'Ahmed Emin nous paraît relever soit d'une infection double à *Pl. præcox,* et à *Pl. malariæ,* autant qu'il est possible de distinguer ces deux types dans les premiers stades de leur évolution, soit d'une infection pure et intense à *malariæ* On ne comprend d'ailleurs guère pour quelles raisons l'auteur a rapproché sa variété *minuta* du type *vivax* plutôt que du type *malariæ,* en l'absence d'hypertrophie des hématies parasitées.

***

A la série des *Plasmodium* que nous venons d'étudier s'ajoutent trois autres formes parasitaires qui, d'après les auteurs qui les ont observées, méritent une place à part dans la classification. Elles n'ont pas reçu de nom et sont, d'une façon générale, décrites avec peu de détails.

Nous résumons ci-après l'histoire des cas cliniques dans lesquels ces parasites ont été vus.

Cas de Lalor

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades : ..... Plusieurs.
Age : ..... Enfants.
Localité où les malades ont été examinés : .... Wuntho (Inde).
Date du prélèvement de sang : ..... Février 1913.

(*Autres renseignements :* Manquent)

2. — Caractères morphologiques du *Plasmodium*

Formes asexuées. — Protoplasme plus épais et plus pigmenté que dans le type *præcox.*

Formes sexuées. — Croissants légèrement différents.

Etat des globules parasités. — Altérations profondes.

Cas de Marzinowsky

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades : ..... 1.
Origine ethnique : ..... Caucasien.
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang : ..... Etat comateux.
Localité où le malade a été examiné : ..... Elisabethpol (Caucase)

(*Autres renseignements :* Manquent)

2. — Caractères morphologiques du *Plasmodium*

1er examen :

Formes annulaires: Rares; noyau à contour faiblement coloré, situé dans la partie la plus large de l'anneau protoplasmique.

Formes plus développées : Dimensions assez grandes.

Protoplasme : Faiblement coloré, forme des saillies fines et longues qui, dans certains cas, semblent être des parties surajoutées au noyau.

Chromatine : En amas arrondis, bâtonnets ou anneaux.

2e *examen* (pratiqué quelques heures avant la mort) :

Schizontes adultes : Rares ; dimensions d'un globule rouge ; pigment disséminé.

Gamètes : Très grands et de formes irrégulières.

Cas de Mello

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades : ..... 1.

Traitement suivi : ..... La quinine administrée pendant quelques jours n'a pas d'action. L'affection cède graduellement à la cinchonine.

Caractères de la fièvre : ..... Fièvre quotidienne.

Localité où le malade a été examiné : ..... Gôa (Philippines).

(*Autres renseignements* : Manquent)

2. — Caractères morphologiques du *Plasmodium*

Formes jeunes : Ressemblent à *Pl. tenue.*

Gamètes : Croissants avec moins de pigment que ceux du type *præcox*, un noyau plus rond et plus grand, finement vacuolaire.

Ces trois cas donnent lieu aux remarques suivantes :

Caractères du cycle évolutif des parasites. — Aucune observation ne comporte d'indication sur ce sujet.

Caractères morphologiques.

Formes asexuées. — Nous retrouvons quelques-unes des variations de la forme, de la quantité du protoplasme et de la disposition de la chromatine, dont nous avons eu déjà l'occasion d'examiner la valeur.

Formes sexuées. — Les formes sexuées présentent des différences trop sommairement indiquées, ou si peu marquées, qu'on peut les considérer comme des gamètes du parasite-type.

Caractères du type fébrile. — Les observations ne contiennent pas de renseignements précis sur le caractère de la fièvre, mais nous relevons une fièvre quotidienne dans un cas où apparaissent dans le sang des parasites ayant l'aspect de *Pl. tenue*, c'est-à-dire des formes aranéeuses avec chromatine très abon-

dante. Cette constatation apporte une preuve de plus aux nombreux arguments déjà réunis pour montrer que le type fébrile n'est pas en rapport avec des parasites d'une morphologie déterminée.

Etat des globules parasités. — Les caractères des globules sont insuffisamment mentionnés.

***

La création des divers types non classiques de *Plasmodium* que nous venons de passer en revue a donné lieu à de nombreuses controverses.

L'existence, dans la fièvre maligne, de parasites différents du type *præcox* a d'abord été mise en doute par certains auteurs. Stephens et Christophers émettent l'opinion qu'il « est très douteux qu'il y ait un ou plusieurs vrais parasites de la quotidienne ». Pour Castellani et Chalmers, la dualité des parasites de la fièvre maligne est loin d'être prouvée; ne les ayant jamais observés, ces auteurs sont d'accord avec ceux qui reconnaissent seulement trois types de parasites.

Les derniers *Plasmodium* décrits ont suscité des avis plus précis, en particulier *Pl. quotidianum* et *Pl. tenue.*

Darling, au début de l'infection expérimentale des deux sujets dont nous nous sommes occupé à propos du type fébrile, fait interpréter une lame de sang parasité par des observateurs avertis, et obtient des diagnoses différentes.

C'est surtout *Pl. tenue* qui a soulevé beaucoup de discussions. Certains auteurs contestent la légitimité du nouveau *Plasmodium* Craig (23) le considère comme une forme atypique non pigmentée de *Pl. vivax* qui, à ce stade, n'hypertrophie pas le globule; opinion qu'il appuie sur la présence, parmi les *Pl. tenue,* d'une forme de *vivax* typique.

Un des points sur lesquels Balfour et Wenyon (7) fondent leur critique est que l'observation n'a porté que sur des lames de sang, les symptômes cliniques du malade n'ayant pas été étudiés.

Pour Chalmers et Archibald (17) l'explication est toute autre. Le *Pl. tenue,* dont ils font aussi une forme de *vivax,* semble être « le vestige occasionnel » d'une division directe en vue d'un essai

de reproduction, à présent stérile, mais « indiquant un processus qui a pu être utile à une forme ancestrale ».

Tout récemment, Sinton (64) retrouve, dans cinq cas, des formes parasitaires comparables à *Pl. tenue,* et estime leurs caractères différentiels suffisants pour les mettre nettement à part du *præcox.* Il observe attentivement le cycle évolutif de ce *Plasmodium,* lui reconnaît une durée de 48 heures et constate qu'il revêt nettement la forme *tenue* entre la 26e et la 32e heure.

La grande activité amiboïde manifestée par ce *Plasmodium* est donc tardive pour du *præcox.* En effet, à cet âge, le *præcox* a généralement atteint son développement maximum et n'émet plus de pseudopodes. Il est, de plus, habituellement arrêté dans les organes internes. Il semble donc qu'il y ait une différence assez marquée dans les caractères des deux parasites. Nous la croyons plus apparente que réelle. Il faut remarquer que l'aspect *tenue* se crée peu à peu, à partir de formes annulaires semblables à celles du parasite-type, en passant par des formes que nous retrouverons dans le chapitre suivant plusieurs fois décrites par d'autres observateurs. En outre, l'auteur s'est trouvé en présence de l'évolution simultanée de deux générations de parasites car il écrit : « un examen attentif du sang (du malade) montra que l'infection était double ». Or, l'étude pendant 48 heures, des divers stades du développement du parasite est difficile, car on n'est jamais sûr que les formes constatées à un moment donné appartiennent bien à la même génération. Il est donc possible que la phase amiboïde soit moins tardive, et il se peut fort bien qu'elle appartienne à des parasites de la deuxième génération évoluant depuis peu de temps, ceux de l'autre génération ayant abandonné à ce moment le sang périphérique. Le fait que cette activité amiboïde était déployée par le parasite vers la fin de son évolution ne conserve plus la même valeur et peut traduire simplement la propriété ordinaire du *præcox.*

Nous relevons de plus la présence, dans le sang périphérique, d'une forme de division et de schizontes développés ayant les caractères du *præcox.*

Ce *Plasmodium,* que son aspect *tenue* ne différencie pas du *præcox,* ne s'en éloigne pas par ses autres caractères. Sa taille est la même (1 μ 5 à 2 μ, au début du développement). La saillie plus marquée de la chromatine à l'intérieur de l'anneau qu'à

l'extérieur semble être d'observation fréquente dans les anneaux typiques du *præcox*. L'apparition du pigment, que l'auteur fixe à la 36e heure, est sans doute la conséquence du mélange des parasites des deux générations; le fait qu'elle se produit à la fin de la phase amiboïde est tout à fait comparable à ce qui a lieu dans le parasite-type. Il est difficile d'être certain de la présence dans le sang périphérique de parasites âgés de 36 heures, étant donnée l'évolution simultanée des deux générations.

Nous ferons remarquer aussi que les seuls gamètes observés sont des corps en croissant présentant quelques différences avec ceux du type *præcox* dont l'auteur s'occupe; « mais jusqu'ici les résultats ne sont pas assez définis pour justifier une opinion sur ce sujet ».

En conclusion, ce parasite apparaît bien comme étant du *præcox* dont la phase amiboïde est plus marquée que normalement. Le premier examen de sang, pratiqué quand le sujet est tombé malade, « montre une infection modérée par des parasites qui furent pris pour de jeunes formes de *Pl. falciparum* »; un second, pratiqué le lendemain, révéla « une forte infection par des parasites très irréguliers correspondant exactement aux formes décrites par Stephens et appelées par lui *Pl. tenue* ». Nous voyons ainsi survenir un aspect nouveau au moment où le parasitisme est intense chez un paludéen qui, sans symptômes de gravité apparente, est déjà « très légèrement anémique » et qui n'est pas traité par la quinine. Nous reviendrons sur ces faits dans le chapitre IV.

⁂

Le nombre des *Plasmodium* qui ont paru mériter une place à part dans la classification est bien supérieur à celui des types morphologiques généralement admis. On pourrait donc croire qu'ils s'observent assez fréquemment au cours des examens de sang. Or, nous constatons le contraire; aucun d'eux n'a été retrouvé sous un aspect identique à celui des descriptions déjà publiées, puisque beaucoup d'auteurs ajoutent à leur classification la forme qu'ils ont observée, sans mentionner celles des autres, et que des parasites présentant la plus grande similitude de caractères sont décrits sous des noms différents. De cette diversité d'opinions il ressort nettement que ces *Plasmodium* ne possèdent pas des caractères imposant une différenciation évi-

dente qui puisse être faite par tous les observateurs. Alors que l'accord est réalisé sur les trois types morphologiques, on est frappé de voir les divergences qui divisent les auteurs dès qu'il s'agit des autres formes parasitaires; si bien que presque toutes les classifications comportant plus de trois types morphologiques sont différentes. Il faut donc admettre que les caractères sur lesquels reposent les descriptions des parasites secondaires sont sujets à de grandes variations, ou sont si peu marqués qu'ils peuvent donner lieu à des interprétations différentes.

On est surpris aussi de constater le peu de renseignements que toutes ces descriptions fournissent sur les formes sexuées. Dans le plus grand nombre de cas, les gamètes ne se différencient pas des formes connues, et quand, par exception, des particularités ont été observées, il faut reconnaître qu'elles sont presque négligeables.

Il faut enfin noter que, à part une seule exception, les onze formes parasitaires qui sont restées en dehors des descriptions classiques sont toutes plus ou moins voisines du *præcox*.

Pour nous, nous considérons que les formes parasitaires appartenant aux types non classiques de *Plasmodium* peuvent être groupées en trois catégories :

1° Formes ne différant du type classique que par de légères variations de la morphologie, qui ne peuvent en aucune façon avoir la valeur de caractères différentiels :

Plasmodium pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne, variété *africana*, *Pl. quotidianum*, *Pl. caucasicum*, *Pl. vivax*, variété *minuta*.

2° Formes typiques présentes *anormalement* dans le sang périphérique :

Schizontes développés et formes de division de *Pl. caucasicum*.

3° Formes d'aspect particulier :

Pl. tenue.

Toutes ces descriptions de parasites, bien que leurs conclusions ne soient pas toujours justifiées, ont apporté une précieuse con-

tribution à la connaissance du *Plasmodium*. Elles nous ont montré que le parasite n'apparaissait pas toujours sous l'aspect fixé par les descriptions classiques. Si les variations de sa morphologie sont insuffisantes pour les faire sortir des types généralement admis, elles n'en constituent pas moins une réalité souvent constatée, dont il est intéressant de chercher l'explication.

CHAPITRE III

LES FORMES ATYPIQUES

Outre les cas de paludisme dans lesquels la morphologie particulière des *Plasmodium* a pu faire croire à l'existence de types distincts, un certain nombre d'accès ont révélé la présence de formes parasitaires s'écartant plus ou moins des descriptions classiques. Les *Plasmodium* y apparaissaient pendant toute leur évolution, ou seulement à certains stades, sous des aspects différents de ceux qu'ils revêtent habituellement.

Nous avons pu réunir quinze observations concernant ces aspects que, pour la commodité, nous désignerons momentanément sous le nom de *formes atypiques* qui leur a été donné par quelques auteurs. Dans ces observations les constatations cliniques ou microscopiques, parfois incomplètes, ne sont pas toutes rapportées avec la même précision. Il devient par suite difficile, dans certains cas, de donner une valeur égale à tous les éléments d'appréciation. Afin d'en tirer le meilleur profit, nous grouperons les renseignements concernant le malade et les résultats de l'examen du sang suivant le plan utilisé dans le chapitre précédent pour tous les types de *Plasmodium*, dans le but de coordonner les faits et de les rendre comparables.

Ces observations ont des origines très diverses; pour ne pas les mélanger, nous ne suivrons pas l'ordre chronologique de leur publication, et nous les grouperons en tenant compte du pays où elles ont été recueillies.

AFRIQUE

1. — Cas de Edm. et Et. Sergent (58)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Origine ethnique :..... Arabe.
Sexe :..... Masculin.

Age :..... Enfant.
Profession : ? — Pays où se sont produits les premiers accès : ? — Date des premiers accès : ? — Résidence depuis cette époque : ? — Marche de la maladie : ? — Traitement suivi : ? — Symptômes observés au moment du prélèvement du sang : ? — Caractères de la fièvre : ? — Volume de la rate : ? — Evolution ultérieure du paludisme : ? — Renseignements particuliers :..... »
Localité où le malade a été examiné :..... Région de l'Oued Bacora, commune de Fort-de-l'Eau (département d'Alger).
Date du prélèvement du sang :..... 1904.
Date et heure de la dernière prise de quinine : ?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques* : ?

2° *Formes atypiques* : Formes amiboïdes très allongées, d'un aspect particulier.

B. — *Etat des globules parasités.*

Volume, forme, coloration : Normaux.

Altérations globulaires : 0

2. — Cas de Balfour et Wenyon (7)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 2.

	1er Malade	*2e Malade*
Origine ethnique :.....	?	Nègre (Ouest-Africain).
Pays où se sont produits les premiers accès :.....	Taufikia (Soudan).	?
Caractères de la fièvre :.....	Ceux de la fièvre à *Pl. præcox.*	?

(*Autres renseignements* : Manquent.)

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1°. — *Formes typiques :*	Quelques croissants.	Formes annulaires en nombre considérable, gamètes caractéristiques.
2°. — *Formes atypiques :*	Formes rappelant *Pl. tenue.*	Formes amiboïdes semblables à *Pl. tenue*, à chromatine très abondante.

B. — *Etat des globules parasités :* (N'est pas explicitement indiqué).

3. — Cas de Edm. et Et. Sergent, Béguet, Plantier (61)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Origine ethnique :..... Arabe.
Sexe :..... Masculin.
Age :..... 3 ans.
Profession : ? — Pays où se sont produits les premiers accès : ? — Date des premiers accès : ? — Résidence depuis cette époque :... ?
Marche de la maladie :..... ?
Traitement suivi : ? — Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :..... Coma.
Caractères de la fièvre: ? — Volume de la rate: ?
Evolution ultérieure du paludisme :..... Mort.
Renseignements particuliers :..... Epidémie très sévère comme morbidité et comme mortalité.
Localité où le malade a été examiné :..... Oued-el-Alleug (département d'Alger).
Date du prélèvement de sang :..... Septembre 1913.
Date et heure de la dernière prise de quinine : ?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Petites formes annulaires de *Pl. præcox*, croissants non rares.

2° *Formes atypiques :* Grand nombre de formes étirées de jeunes parasites du même âge que les

formes annulaires. La chromatine au lieu de former une tache rouge foncée, est étirée. Parfois le protoplasme a conservé une forme à peu près annulaire, le plus souvent il est étiré lui-même, soit parallèlement à la chromatine, soit dans le prolongement de la chromatine. Enfin, certaines formes montrent le noyau et le protoplasme tellement effilés que l'aspect du parasite est tout à fait *bacilliforme*, rappelant les piroplasmes bacilliformes (1).

B. — *Etat des globules parasités.*

Nombre : 30 % (par les petites formes annulaires).

Volume, forme, coloration : Non modifiés.

Altérations globulaires : 0.

4. — Cas de Stephens (68)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Origine ethnique :..... Race nègre (Ouest-Africain).
Sexe :..... Masculin.
Age :..... Enfant.
Profession : ? — *Pays où se sont produits les premiers accès* : ? — *Date des premiers accès* : ? — *Résidence depuis cette époque* :... ?
Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi* : ?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :..... Ceux d'une infection non sévère.
Caractères de la fièvre : ? — *Volume de la rate* : ? — *Evolution ultérieure du paludisme* : ?
Renseignements particuliers :..... L'aspect de la lame montre une bonne technique.
Localité où le malade a été examiné : ? — *Date du prélèvement de sang* : ? — *Date et heure de la dernière prise de quinine* :..... ?

(1) Les mêmes formes allongées des jeunes *Pl. præcox* ont été retrouvées dans trois autres cas de tierce maligne grave de la même épidémie.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Formes annulaires de *Pl. malariæ.*

2° *Formes atypiques :* Formes composées de particules ou plages de chromatine sans protoplasme. Il est possible d'établir la transition entre les formes annulaires normales et les formes précédentes.

B. — *Etat des globules parasités :* (N'est pas explicitement indiqué).

5. — Cas de Chalmers et Archibald (17)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :	1.
Origine ethnique :	Anglais.
Sexe :	Masculin.
Age :	22 ans.
Profession :	Soldat.
Pays où se sont produits les premiers accès :	Khartoum.
Date des premiers accès :	9 octobre 1919.
Résidence depuis cette époque :	?
Marche de la maladie :	?
Traitement suivi :	La quinine est administrée le 13 octobre.
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :	Fièvre élevée.
Caractères de la fièvre :	?
Volume de la rate :	Rate hypertrophiée et sensible.
Evolution ultérieure du paludisme :	La température devient normale le 25 octobre (chute en lysis à partir du 19 octobre).
Renseignements particuliers :	»
Localité où le malade a été examiné :	Khartoum.
Date du prélèvement de sang :	13 octobre 1919.
Date et heure de la dernière prise de quinine :	Le malade n'avait jamais pris de quinine de sa vie quand le sang a été prélevé.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Schizontes de *Pl. vivax.*
2° *Formes atypiques :* Aspect général de *Pl. tenue.*

B. — *Etat des globules parasités :* (N'est pas explicitement indiqué).

6. — Cas de Paisseau et Hutinel (52)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Origine ethnique :..... Marocaine.
Sexe :..... Féminin.
Age : ? — Profession : ? — Pays où se sont produits les premiers accès : ? — Date des premiers accès : ? — Résidence depuis cette époque : ? — Marche de la maladie : ? — Traitement suivi :..... ?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :..... Symptômes de paludisme grave.
Caractères de la fièvre : ? — Volume de la rate : ? — Evolution ultérieure du paludisme : ? — Renseignements particuliers :..... »
Localité où le malade a été examiné :..... ?
Date du prélèvement de sang :..... ?
Date et heure de la dernière prise de quinine : La malade n'a pas été traitée par la quinine.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Présentes.
2° *Formes atypiques :* Le plus grand nombre des parasites ont l'aspect *tenue.*

B. — *Etat des glogbules parasités :* (N'est pas explicitement indiqué).

7. — Cas de Vialatte (69)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 35.
Origine ethnique :..... Marocains.
Sexe : ? — Age : ? — Profession : ? — Pays où se sont produits les premiers accès :..... ?

Date des premiers accès : ? — Résidence depuis cette époque : ? — Marche de la maladie : ? — Traitement suivi : ? — Symptômes observés au moment du prélèvement de sang : — Caractères de la fièvre : ? — Volume de la rate : ? — Evolution ultérieure du paludisme : ?

Renseignements particuliers : Epidémie très sévère.

Localité où les malades ont été examinés : Kenitra (Maroc).

Dates des prélèvements de sang : Du 1er juilet au 31 décembre 1920?

Date et heure de la dernière prise de quinine : Les frottis ont été prélevés avant tout traitement quinique dans la presque totalité des cas.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Petits schizontes annulaires de *Pl. præcox* et croissants.

2° *Formes atypiques :* Rarement abondantes, non pigmentées.

Formes jeunes : Schizontes ovalaires de dimensions supérieures au petit schizonte du *præcox*, avec protoplasme plus abondant et généralement rassemblé à une extrimité ; un des pôles est allongé, aminci, donnant au parasite un aspect piriforme. Parfois les deux pôles présentent une sorte d'expansion protoplasmique. Formes en bandelettes, ramifiées ou non.

Formes plus âgées : Stade hemogrégariniforme de Billet ; types se rapprochant singulièrement par leur polymorphisme du schizonte amiboïde du *vivax*.

B. — *Etat des globules parasités.*

Volume : Pas d'hypertrophie.

Forme : ?

Coloration : ?

Altérations globulaires: Pas de grains de Schuffner.

8. — Cas de Hornus (32)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades : **2.**

Origine ethnique :..... Marocains.
Sexe : ? — *Age* : ? — *Pays où se sont produits les premiers accès* : ? — *Date des premiers accès* :..... ?
Résidence depuis cette époque :..... Les malades proviennent de la région de Kenitra (Maroc).

Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi* : ?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :..... Symptômes d'un accès palustre grave.

Caractères de la fièvre: ? — *Volume de la rate*: ?
Evolution ultérieure du paludisme :..... Les malades meurent dans les 24 heures.

Renseignements particuliers :..... »
Localité où les malades ont été examinés :.... ?
Date du prélèvement de sang :..... 1921 ?
Date et heure de la dernière prise de quinine : Les malades n'ont jamais absorbé de quinine.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques* : Schizontes annulaires et croissants de *Pl. præcox.*

2° *Formes atypiques* : A diverses phases du développement.

1re *phase.* — *Protoplasme* : Augmenté de volume, principalement au niveau du pôle opposé à celui qui renferme la chromatine. Formes variées, en V, en équerre.
Chromatine : Peut se diviser et se retrouver aux deux extrémités du parasite.
Pigment : Absent.

2e *phase.* — *Protoplasme* : Augmenté de volume d'une façon asymétrique ; forme en filet de papillon de Marchoux.
Chromatine : Généralement située au-dessus de la vacuole nutritive, présente des dispositions variables : en accent circonflexe, en haltère, en anneau.
Pigment : Absent.

3e *phase.* — *Protoplasme* : Masse arrondie, assez régulière, occupant le ¼ du globule.

La vacuole nutritive a disparu.
Chromatine : A disparu.
Pigment : Grain unique, plus ou moins volumineux, très visible au centre du parasite.

4e *phase.* — *Protoplasme :* L'aspect de rosace se manifeste par un début de segmentation périphérique.
Chromatine : Réapparaît, sous l'aspect de courts filaments ou de grains ténus.
Pigment : Subsiste au centre, très accusé.

B. — *État des globules parasités :* (N'est pas explicitement indiqué).

ASIE

1. — Cas de Balfour et Wenyon (7)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades	1.
Origigne ethnique	Arabe.
Sexe	Masculin.
Age	Adulte.
Profession : ? — Pays où se sont produits les premiers accès	Busra (Golfe Persique).
Date des premiers accès : ? — Résidence depuis cette époque : ? — Marche de la maladie : ? — Traitement suivi	?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang	Subcoma.
Caractères de la fièvre: ? — Volume de la rate:	?
Evolution ultérieure du paludisme	Le malade meurt une heure après le prélèvement de sang.
Renseignements particuliers	»
Localité où le malade a été examiné	Bagdad.
Date du prélèvement de sang	1910.
Date et heure de la dernière prise de quinine :	?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Formes annulaires, nombreux croissants dont le développement pouvait être suivi à partir des formes jeunes.

2° *Formes atypiques* : Formes semblables à *Pl. tenue* (présence prédominante) avec chromatine plus abondante que dans le type *præcox*. Grand nombre de schizontes à tous les stades de la division nucléaire, et avec une grande variation dans le nombre de mérozoïtes.

B. — *Etat des globules parasités.*

Nombre : Elevé.
Volume : ? — *Forme* : ? — *Coloration* : ?
Altérations globulaires : Grains de Maurer dans de nombreux globules.

2. — Cas de Cragg et Naidu (20)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :	1.
Origine ethnique :	Turc.
Sexe :	Masculin.
Age : ? — *Profession* :	Soldat (prisonnier de guerre).
Pays où se sont produits les premiers accès : ? — *Date des premiers accès* :	?
Résidence depuis cette époque :	?
Marche de la maladie :	Paludisme ancien. Soigné 4 mois auparavant dans un hôpital turc pendant 2 mois pour paludisme; puis un peu plus tard pour des manifestations d'un mauvais état général.
Traitement suivi : ? — *Symptômes observés au moment du prélèvement de sang* :	Amaigrissement et grande anémie, dilatation cardiaque, ascite, gros foie.
Caractères de la fièvre :	Température normale pendant une semaine après l'entrée à l'hôpital, puis légères élévations thermiques sans frissons.
Volume de la rate :	?

Evolution ultérieure du paludisme : ..... Le malade est envoyé en convalescence 2 mois plus tard.
Renseignements particuliers : ..... Le sang a été prélevé au moment de la première élévation de température.
Localité où le malade a été examiné : ..... Bombay.
Date du prélèvement de sang : ..... 11 avril 1917.
Date et heure de la dernière prise de quinine : Le malade n'a pas pris de quinine avant le prélèvement de sang.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* Formes annulaires du type *præcox*, schizontes développés et rosace de *Pl. vivax*.

2° *Formes atypiques :* Formes *tenue*.
Masses ou bandes de chromatine associées à des bandes de protoplasme. Formes d'anaplasmes.
Grandes formes de *vivax* peu pigmentées ou tout à fait dépourvues de pigment.
Grandes formes de *vivax* avec peu de chromatine ou sans chromatine.

B. — *Etat des globules parasités :* (N'est pas explicitement indiqué.)
Nombre : Très élevé.

AMERIQUE

1. — Cas de Craig (23)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades : ..... 6.
Origine ethnique : ..... Américains.
Sexe : ..... Masculin.
Age : ..... Adultes.
Profession : ..... Soldats.
Pays où se sont produits les premiers accès : .. Philippines.
Date des premiers accès : ..... ?
Résidence depuis cette époque : ..... Philippines, Californie.

Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi :* ? — *Symptômes observés au moment du*

prélèvement de sang : ..... ?
Caractères de la fièvre : ..... Tierce.
Volume de la rate : ..... ?
Evolution ultérieure du paludisme : ..... ?
Renseignements particuliers : ..... »
Localité où les malades ont été examinés : .. San-Francisco.
Date du prélèvement de sang : ..... 1899-1900.
Date et heure de la dernière prise de quinine : ?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques :* 0.

2° *Formes atypiques : Protoplasme :* Manifeste une activité amiboïde moins prononcée que celle du *Pl. vivax.*

Chromatine : Colorée d'une façon intense, elle tend à se réunir vers la périphérie du *Plasmodium* avant la schizogonie.

Pigment : Se rassemble au centre du parasite ou à son voisinage.

Mérozoïtes : Se groupent fréquemment autour de la masse pigmentaire, donnant au *Plasmodium* l'aspect typique d'une marguerite.

B. — *Etat des globules parasités.*

Volume : ? — *Forme :* ? — *Coloration :* ?

Altérations globulaires : Grains de Schuffner moins fréquents, moins nombreux et plus petits que dans le *Pl. vivax.*

2. — Cas de Léger (39)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades : ..... 1.
Origine ethnique : ..... Français.
Sexe : ..... Masculin.
Age : ..... 39 ans.
Profession : ..... Forçat.
Pays où se sont produits les premiers accès : Guyane.
Date des premiers accès : ..... ?
Résidence depuis cette époque : ..... Guyane.
Marche de la maladie: ? .. *Traitement suivi:* ?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang : ..... Coma.
Caractères de la fièvre: ? — *Volume de la rate:* ?
Evolution ultérieure du paludisme : ..... Terminaison de l'accès le 3e ou 4e jour.

Renseignements particuliers :..... Cinq séjours antérieurs à l'hôpital pour paludisme.
Localité où le malade a été examiné :..... Cayenne.
Date du prélèvement de sang :..... 27 mars 1917.
Date et heure de la dernière prise de quinine : Le traitement quinique n'était pas commencé quand le sang a été prélevé.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques* : Formes annulaires de *Pl. præcox.*

2° *Formes atypiques* : Formes étirées identiques à celles observées par Edm. et Et. Sergent, Béguet, Plantier ; mais sans parasites bacilliformes. Ces formes ne sont pas pigmentées.

B. — *Etat des globules parasités.*

Volume : Normal.
Forme : Normale.
Coloration : Normale.
Altérations globulaires : Exceptionnellement des mouchetures de Maurer.

3. — Cas de Guimaraes et Cortez (31)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Localité où le malade a été examiné :..... Ourintes (Etat de São-Paulo, Brésil).
(*Autres renseignements* : Manquent.)

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques* : ?

2° *Formes atypiques* : De *Pl. malariæ* auquel elles peuvent être identifiées par l'ensemble de leurs caractères, mais dont elles diffèrent cependant :

a) Par l'abondance des jeunes formes annulaires, la rareté et le développement imparfait des shizontes grégariniformes.

b) Par l'abondance des schizontes adultes de forme ronde, la rareté des formes allongées.

c). par le grand nombre de parasites observés.

B. — *Etat des globules parasités* : (N'est pas explicitement indiqué).

EUROPE

1. — Cas de G. Senevet (57)

1. — Renseignement généraux

Nombre de malades :	Elevé.
Origine ethnique :	Français.
Sexe :	Masculin.
Age :	Adultes.
Profession :	Soldats.
Pays où se sont produits les premiers accès :	Macédoine.
Date des premiers accès :	?
Résidence depuis cette époque :	?
Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi* :	?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :	Ceux de paludisme d'intensité moyenne (catégorie A de malades). Symptômes d'accès pernicieux. (catégorie B de malades).
Caractères de la fièvre: ? — *Volume de la rate*:	?
Evolution ultérieure du paludisme :	?
Renseignements particuliers :	Cas de 1re invasion à *Pl. præcox*.
Localité où les malades ont été examinés :	Salonique.
Date des prélèvements de sang :	Août et septembre 1916
Date et heure de la dernière prise de quinine :	?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

	Catégorie A	Catégorie B
1° *Formes typiques*	Formes annulaires de *Pl. præcox*.	
2° *Formes atypiques*	Formes présentant des prolongements plus ou moins marqués.	*Formes jeunes*. — En bandelettes, suivant un des grands diamètres du globule ; elles suggèrent plutôt

Présence, dans certains cas, de parasites semblables à ceux qui ont été observés dans le sang des malades de la catégorie B.

l'idée que l'on se fait habituellement des jeunes formes formes de quarte.
Formes plus âgées. — Généralement absentes ; on trouve seulement des corps à protoplasme plus large, fortement teinté en bleu, à pigment apparent.
Formes de division. — Dans les sangs fortement parasités : donnant de 4 à 14 mérozoïtes ; 18 dans un cas.

B. — *Etat des globules parasités.*

Volume : Normal.
Forme, Coloration : normales.
Altérations globulaires : Pas de grains de Schuffner.

2. — Cas de Roubaud (54)

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 2.
Origine ethnique :..... Française.

	1er *malade*	2e *malade*
Sexe :.....	Masculin.	Féminin.
Age :.....	?	?
Profession :.....	Médecin directeur de l'Hospice civil de Dieppe.	?
Pays où se sont produits les premiers accès :.....	Dieppe.	?
Date des premiers accès :..	?	?
Résidence depuis cette époque :.....	Dieppe.	?
Marche de la maladie :.....	?	?
Traitement suivi :.....	?	Quinine par voie buccale pendant 15 jours.
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang:	?	Anémie profonde, tendance à l'hypothermie.
Caractères de la fièvre :....	?	Peu ou pas d'accès.
Volume de la rate :.....	?	?
Evolution ultérieure du paludisme :.....	?	?

Renseignements particuliers :	Ce médecin n'a jamais quitté l'Hospice de Dieppe au cours de la guerre où il a soigné des paludéens et des coloniaux français et anglais.	La malade n'a séjourné que 24 heures, 2 ans auparavant, dans une ville du Midi où se trouvaient des éléments coloniaux.
Localité où les malades ont été examinés :	?	?
Date du prélèvement de sang:	Février 1921.	Mars 1921.
Date et heure de la dernière prise de quinine :	?	?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*		
1° *Formes typiques :*	Nombreux schizontes de *Pl. præcox.*	Rares schizontes de *Pl. præcox.*
2° *Formes atypiques :*	Beaucoup de schizontes complètement déformés, souvent bacilliformes.	Certains schizontes ont les caractères des formes atypiques observées chez l'autre malade.
B. — *Etat des globules parasités :*	(N'est pas explicitement indiqué.)	

Les parasites décrits dans ces diverses observations sont des formes atypiques des trois *Plasmodium* classiques. Il semble, à première vue, qu'elles sont d'une très grande variété. Il nous paraît possible cependant de les ramener à un nombre limité d'aspects, synthèse indispensable pour l'appréciation de leur valeur et de leur signification. Dans ce but nous examinerons successivement les formes annulaires, les schizontes, les formes de division et les gamètes atypiques.

1. — Formes atypiques de Plasmodium præcox

Formes annulaires.

Vialatte les décrit comme ovalaires et de dimensions supérieures au petit schizonte habituel, leur protoplasme étant plus abondant, et généralement rassemblé à une extrémité. Nous croyons qu'on peut les considérer comme des formes annulaires classiques un peu plus âgées que le petit anneau auquel l'auteur

les compare. Leur morphologie correspond bien en effet à un aspect qu'on peut observer au cours de l'évolution du *præcox*. Nous avons eu l'occasion de montrer à plusieurs reprises que cette légère différence de taille et de forme de l'anneau peut s'expliquer par une différence d'âge, celle-ci n'entraînant pas forcément la présence du pigment, dont l'apparition peut être plus ou moins tardive. A ce stade, l'anneau n'est plus aussi regulier; il devient ovalaire et peut prendre un aspect piriforme qui n'est pas étranger au type *præcox*.

L'auteur, au cours de ses nombreux examens, a rencontré, en outre, d'autres formes plus compliquées dans lesquelles une expansion protoplasmique part de chaque pôle du parasite. On peut les considérer comme de jeunes schizontes atypiques.

Schizontes.

Ils comprennent des « formes très allongées, d'un aspect particulier ». que Edm. et Et. Sergent découvrent au cours de la campagne antipaludique de 1904. Un aspect semblable est décrit par G. Senevet qui observe, en Macédoine, des formes jeunes « en bandelettes, suivant un des grands diamètres du globule ». Dans l'intervalle, Edm. et Et. Sergent, Béguet, Plantier, ont fait connaître un caractère déjà plus accusé chez de « jeunes parasites du même âge » que les formes annulaires. Au lieu d'être simplement allongées, certaines formes sont étirées. La chromatine a perdu son aspect ponctiforme et s'étire aussi. Le protoplasme, devenu presque linéaire, lui est parallèle ou la prolonge (1).

Nous arrivons ensuite à une modification encore plus marquée, avec les formes qui « montrent le noyau et le protoplasme tellement étirés et effilés que l'aspect du parasite est tout à fait bacilliforme ». L'allongement se complique d'expansions latérales, dans les formes en bandelette ramifiée que décrit Vialatte. L'observation par G. Senevet de parasites présentant des « prolongements plus ou moins marqués », nous fait concevoir une série de formes parasitaires encore plus irrégulières.

Ainsi, progressivement, et par une série de transitions, nous voyons l'anneau perdre sa forme régulière, s'allonger de plus en plus jusqu'à devenir bacilliforme; se ramifier, et présenter finale-

(1) Des formes semblables sont retrouvées par Léger au cours d'un accès pernicieux.

ment des prolongements parfois assez longs. L'examen de formes encore plus compliquées nous arrêtera plus longtemps, car elles ont été retrouvées dans un grand nombre de cas. Les pseudopodes protoplasmiques se multiplient, s'allongent et s'entrecroisent, la chromatine dessine toutes les figures: si bien que l'ensemble du parasite prend les aspects les plus variés et les plus bizarres. Nous faisons allusion ici aux formes qui ont un air de parenté évidente avec *Pl tenue*. Avant l'époque où elles furent rapportées à un type distinct de *Plasmodium*, elles avaient déjà été observées plusieurs fois par Balfour et Wenyon qui insistèrent sur l'abondance anormale de la chromatine, et l'irrégularité marquée du protoplasme. Cragg et Naidu les retrouvent quelques années plus tard. Paisseau et Hutinel en observent de semblables en 1920.

Avec les formes atypiques rencontrées par Hornus, on constate une anomalie d'un ordre nouveau. En plus des formes déjà décrites (anneaux avec protoplasme « augmenté de volume, principalement au niveau du pôle apposé à celui qui renferme la chromatine », schizontes, en V, en équerre, en filet de papillon, la chromatine pouvant s'être divisée ou être « en accent circonflexe, en haltère, en anneau » , l'auteur signale la présence, dans le sang périphérique de deux malades, de forme plus âgées, qui d'habitude se localisent dans les organes internes. Le schizonte mûr de *præcox* se présente ici comme forme atypique, non par sa structure, mais en raison de son habitat insolite.

Formes de division.

Dans la même observation, Hornus signale l'existence de formes de division de *præcox* très évoluées. De son côté, G. Senevet avait vu, accompagnant les formes atypiques qu'il a décrites, des formes de division de 4 à 14 mérozoïtes. La phase de division avait déjà retenu l'attention de Balfour et Wenyon dans le cas où s'étaient présentés de nombreux schizontes atypiques. Ils avaient alors observé « tous les stades de la division nucléaire, avec une grande variation dans le nombre de mérozoïtes. »

Formes sexuées.

Les formes sexuées ne se sont pas toujours présentées sous l'aspect habituel. Marzinowsky trouve, en effet, exceptionnellement des « formes semi-lunaires qui se distinguent nettement

des premières (il s'agit des gamètes du *præcox*) par leurs dimensions exiguës, leur plus grande richesse en chromatine, et leur protoplasme à contour peu précis, le parasite étant plus fin et plus long que d'ordinaire ».

Les autres types classiques ont offert eux aussi des exemples de modifications morphologiques : mais d'une façon exceptionnelle, surtout le *Pl. malariæ*.

2. — Formes atypiques de Plasmodium vivax

Un aspect atypique avait été vu par Craig (23) en 1900, et avait reçu une description détaillée portant sur l'étude des parasites à l'état frais. Sur des préparations colorées, l'auteur les jugea plus tard tout à fait comparables aux descriptions de la var. *minuta* de *Pl. vivax*. Ce type, d'après Chalmers et Archibald, présenterait une phase pendant laquelle il posséderait des formes rappelant le *Pl. tenue*. Des formes de *vivax* furent considérées comme atypiques par Cragg et Naidu, certaines parce que pauvres en pigment ou tout à fait dépourvues de cet élément, d'autres pour les mêmes raisons touchant la chromatine.

3. — Formes atypiques de Plasmodium malariæ

Le *Pl. malariæ* est apparu atypique à Stephens sous la forme de parasites avec « particules ou plages de chromatine sans protoplasme », toutes les transitions existant à partir des formes annulaires. L'auteur envisage même l'hypothèse d'un nouveau parasite. « Le développement imparfait des schizontes grégariniformes » est signalé par Guimaraes et Cortez parmi d'autres remarques, tenant surtout aux rapports entre les diverses formes et à l'abondance des parasites.

En dehors de ces formes atypiques on a observé quelques aspects encore plus particuliers, parmi lesquels des formes d'*anaplasmes* (Cragg et Naidu).

*
**

De même que le *præcox* était celui des types qui avait donné lieu au plus grand nombre de différenciations spécifiques secondaires, c'est encore à lui que se rattachent la majorité de formes atypiques. Cette intéressante remarque prouve que ce type est

avec une fréquence tout à fait particulière le point de départ de variations morphologiques. Nous chercherons à en dégager les raisons dans le chapitre suivant.

*
**

Les formes atypiques peuvent être rangées en deux groupes :

1° Les formes normales, mais qui effectuent leur développement hors de leur habitat ordinaire.

2° Les parasites de morphologie particulière, qui constituent le groupe de formes atypiques proprements dites.

L'intérêt des formes appartenant au premier groupe tient à des conditions particulières d'évolution, leur morphologie n'étant pas sensiblement modifiée, et sera développé plus loin.

Les formes atypiques proprement dites, dont certaines sont comparables à quelques formes de *Plasmodium* étudiées dans le chapitre précédent, se caractérisent par des modifications plus ou moins marquées de leurs éléments, apparaissant isolément ou par groupes le plus souvent. Les variations concernent :

1. La taille du parasite.

2. La disposition du protoplasme, que nous avons vu passer par degrés insensibles de l'anneau aux formes aranéennes les plus complexes et les plus bizarres, par allongement, étirement et apparition d'appendices de plus en plus ramifiés.

3. L'abondance et la forme de la chromatine, dont l'irrégularité s'accentue d'un bout à l'autre de cette série d'aspects du protoplasme.

4. Le pigment, dont la forme et la disposition suivent aussi une série de variations.

5. Le nombre de fragments de chromatine et leur situation dans le protoplasme.

CHAPITRE IV

SIGNIFICATION DES FORMES ATYPIQUES

L'étude des *Plasmodium* décrits comme différents des trois types morphologiques classiques nous a montré que leurs caractères ne justifiaient pas une différenciation spécifique, mais nous a fait connaître des formes parasitaires d'aspect anormal.

Nous avons eu l'occasion de trouver nous-même la plupart de ces formes réunies dans le sang d'un paludéen. Ce cas a fait l'objet d'une communication à la Société de Pathologie exotique, le 8 février 1922. Nous résumons l'observation suivant le plan habituel avant de tirer de son étude les conclusions qu'elle nous parait comporter en ce qui concerne la signification des formes atypiques des *Plasmodium*.

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Origine ethnique :..... Nègre, originaire d'Ouargla (Sahara algérien).
Sexe :..... Masculin.
Age :..... 35 ans, environ.
Profession :..... Journalier.
Pays où se sont produits les premiers accès : ?
Date des premiers accès :..... ?
Résidence depuis cette époque :..... Vague indication d'un séjour probable de 2 mois à Maison-Carrée (près Alger).
Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi* : ?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :..... Coma avec résolution musculaire absolue et insensibilité complète. La température rectale est de 35°9.
Caractère de la fièvre : ? .. *Volume de la rate* : La rate n'est pas hypertrophiée.

Evolution ultérieure du paludisme : ..... Le malade meurt quelques heures plus tard sans avoir repris connaissance.

Renseignements particuliers : ..... Le malade a été recueilli sur la voie publique à Maison-Carrée (près Alger).

Localité où le malade a été examiné : ..... Hussein-Dey (près Alger), à l'Hôpital Parnet.

Date du prélèvement de sang : .....? 19 octobre 1921.

Date et heure de la dernière prise de quinine : Le malade n'a été traité par la quinine qu'après le prélèvement de sang.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

616 parasites ont été mesurés, dessinés et étudiés en détail.

1. *Formes typiques* (32,63 %). — Chaque type classique de *Plasmodium* était représenté par des schizontes à divers stades de développement et des gamètes répartis ainsi :

præcox	schizontes :	28, soit	3,73 %
	gamètes :	14, —	2,27 %
vivax	schizontes :	60, —	9,74 %
	gamètes :	7, —	1,13 %
malariæ	schizontes :	37, —	6 %
	gamètes :	12, —	1,94 %

2. *Formes atypiques* (38.96 %). — Certaines sont comparables à :

Pl. tenue.
Pl. vivax, variété *minuta.*
Pl. caucasicum.
Plasmodium bacilliformes.

3. *Formes en voie de division.* — Très nombreuses (22,24 %). Elles contenaient de 2 à 25 fragments de chromatine et présentaient une disposition très variable du pigment, tantôt rassemblé en un bloc compact central ou périphérique, tantôt divisé en plusieurs fragments de tailles inégales, irrégulièrement répartis.

4. *Formes douteuses.* — 5,35 % des parasites restent en dehors des groupes précédents.

Nous résumons dans le tableau suivant le pourcentage des différentes formes observées :

Stades	*præcox*								*vivax*						*malariæ*		Formes douteuses	
	Typique		Atypique						Typique		Atypique							
			Bacilliforme		*tenue*		*caucasicum*				aranéeux		*minuta*					
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Formes annulaires	5	0.81					4	0.84	17	2.75			4	0.84	3	0.48		
Schizontes	1	0.16	6	0.97	76	12.33			43	6.98	150	24.35			34	5.51	33	5.35
Macrogamètocytes	4	0.64							6	0.97					6	0.97		
Microgamètocytes	10	1.62							1	0.16					6	0.97		
Globules à 2 parasites de même développement	17	2.75							30	4.87								
Globules à 2 parasites de développement différent									17	2.75								
Globules à 3 parasites									1	0.16								
Globules contenant des granulations de Schüffaer									4	0.64	6	0.97						

Formes en voie de division indéterminées : 136 — 22,24 %.

B. — *Etat des globules parasités.*

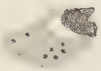
Nombre : 72 %.

Volume
Forme
Coloration
} Modifiés dans certains globules.

Altérations globulaires : Grains de Schüffner dans quelques globules.

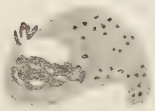
PLANCHE I

1

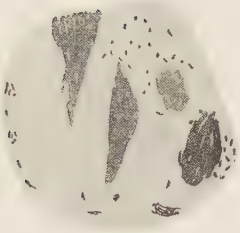


2

3



4



5

6

7

8

9

10

11

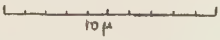
12

13

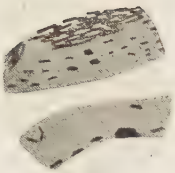
14

15

A.C

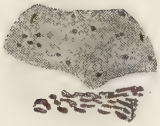


1



2

3

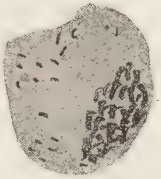


4

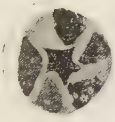
5

6

7



8



9

10

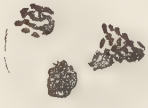
11

12

13

14

15



16

17

18

19

A. C.

10 r

Planche I

1, 2, 3	— *Pl. præcox*	Jeunes schizontes.
4	— »	Microgamétocyte.
5	— »	Macrogamétocyte.
6	— »	Forme de division à 22 mérozoïtes.
7, 9, 11, 15	— »	Type *tenue*.
8, 10, 12, 13, 14	— »	Formes atypiques.
16 à 20	— »	Type *caucasicum*.

Planche II

1 à 6	— *Pl. vivax*	Schizontes à divers degrés de développement.
7	— »	Macrogamétocyte jeune.
8 à 15	— »	Formes atypiques, type *tenue*.

Planche III

1 à 7	—*Pl. malariæ*	Schizontes.
8	— »	Microgamétocyte.
9	— »	Forme de division.
10 à 17	—	Formes indéterminées.
18 à 19	—	Type *vivax*, var. *minuta*.

On peut diviser en cinq groupes les *Plasmodium* présents dans le sang de ce paludéen :

1. — *Plasmodium* typiques.
2. — *Plasmodium* comparables aux parasites prétendus nouveaux.
3. — Formes atypiques.
4. — Formes en voie de division.
5. — Formes douteuses.

1. — *Plasmodium typiques.* — Ils appartiennent aux trois types morphologiques classiques (v. pl. I, fig. 1 à 6 ; pl. II, fig. 1 à 7 ; pl. III, fig. 1 à 9).

On sait que cette triple association est une rareté qui jusqu'à ce jour n'a été signalée que par Broughton Alcock (4).

2. — *Plasmodium morphologiquement comparables aux parasites prétendus nouveaux.* — Parmi les parasites observés, certains ont un air de parenté évidente avec :

Pl. tenue (v. pl. I, fig. 7, 9, 11, 15).

Pl. vivax var. *minuta* (v. pl. III, fig. 18, 19).

Pl. caucasicum (v. pl. I, fig. 16 à 20).

La présence de ces *Plasmodium* peut s'expliquer de deux façons :

a) Par une infection dûe au minimum à six types différents de *Plasmodium*. Si nous adoptons cette explication, il faut supposer qu'il existe en Algérie des paludéens porteurs de ces différents virus. Or ces types parasitaires si divers n'ont jamais été signalés jusqu'à présent en Algérie isolément.

De plus nous remarquons que le sang ne contient que des gamètes des trois types morphologiques classiques (v. pl. I, fig. 4 et 5 ; pl. II, fig. 7 ; pl. III, fig. 8) ; les trois autres types, *tenue*, *vivax* var. *minuta* et *caucasicum*, ne sont pas accompagnés de formes sexuées distinctes.

b) La seconde explication est que ces parasites représentent des formes habituelles, modifiées dans leur structure sous l'influence de certains facteurs. C'est la seule interprétation qui soit vraisemblable, d'autant plus qu'à côté des *Plasmodium* dont nous venons de nous occuper existe un grand nombre de formes dites atypiques.

3. — *Formes atypiques.* — Les formes atypiques sont compara-

bles à celles étudiées dans le chapitre précédent, et en particulier : aux *Plasmodium* bacilliformes de Edm. et Et. Sergent, Béguet, Plantier (v. pl. I, fig. 8, 10, 12).

aux *Plasmodium* atypiques décrits par plusieurs observateurs, et entre autres par Vialatte (v. pl. I, fig. 13, 14).

aux formes *tenue* de *Pl. vivax* (v. pl. II, fig, 8 à 15).

Ces *Plasmodium atypiques,* analogues à ceux déjà observés par de nombreux auteurs, doivent être interprétés de la même façon, et considérés comme des modifications morphologiques des formes classiques.

4. *Formes en voie de division.* — Les tailles diverses, le nombre variable des mérozoïtes (de 2 à 25), la forme et la disposition différentes du pigment, nous montrent les variations auxquelles sont soumis ces caractères de structure. Dans le sang d'un même paludéen, nous trouvons ainsi tous les types de formes de division qui ont pu être décrits.

5. *Formes douteuses.* — Nous avons fait entrer dans ce groupe certains parasites, ne rappelant aucun des aspects décrits jusqu'à présent, mais qui résultent aussi de modifications morphologiques des *Plasmodium* typiques (v. pl. III, fig. 10 à 15) , et quelques formes difficilement interprétables (v. pl. III, fig. 16 et 17).

En résumé, la présence dans le sang d'un malade de toutes ces formes parasitaires ne peut s'expliquer que par des modifications morphologiques de Plasmodium *typiques.*

*
**

Nous allons maintenant rechercher, parmi tous les facteurs dont l'étude est possible, ceux qui sont susceptibles de produire de telles variations.

ORIGINE DES VARIATIONS MORPHOLOGIQUES DES *PLASMODIUM*

Il y a d'abord lieu de comparer le nombre des accès de paludisme au cours desquels l'on rencontre des formes parasitaires modifiées au nombre des cas dans lesquels la morphologie des *Plasmodium* est normale.

Si l'on considère l'ensemble imposant des recherches que l'étude

du paludisme a suscitées, les examens de sang au cours desquels la présence de *Plasmodium* atypiques fut constatée semblent exceptionnels. Nous pensons pourtant que, pour se faire une juste opinion sur ce sujet, il ne faut pas tenir compte uniquement du chiffre des observations publiées. Les faits connus concernent en effet des cas particulièrement favorables qui se sont offerts à des chercheurs préoccupés d'études scientifiques. Le nombre des observateurs qui ont rencontré des anomalies morphologiques inattendues doit être bien supérieur à celui des privilégiés qui ont pu faire connaître leurs constatations. Beaucoup sont sûrement restées inédites, soit que les formes parasitaires atypiques fussent l'exception parmi un grand nombre de *Plasmodium* d'aspect habituel, et qu'alors leur présence ne parût pas digne d'être signalée, soit que, abondantes, elles n'aient pas été considérées comme le résultat d'un phénomène particulier.

Malgré le petit nombre d'observations contenues dans la littérature médicale, ces aspects anormaux ne constituent donc pas à notre avis des exceptions que leur extrême rareté doive faire considérer comme des manifestations isolées et indépendantes de facteurs fréquemment reproduits.

Pour essayer de fixer le déterminisme des formes atypiques, nous considérerons leurs rapports avec :

1° La technique d'examen.
2° L'époque.
3° La race.
4° L'âge.
5° Le sexe.
6° La profession.
7° Le climat.
8° Les associations parasitaires.

1. *Rapports des formes atypiques avec la technique d'examen.*

Nous ne signalerons ces relations que pour les éliminer définitivement. Ce facteur n'a jamais été mis en cause par ceux qui se sont occupés de l'origine des formes parasitaires atypiques. Le rôle possible de la fixation a été seulement signalé par Balfour et Wenyon, et encore au désavantage des formes atypiques, puisque, d'après ces auteurs, les organismes amiboïdes qui ne sont pas séchés et fixés rapidement tendraient à prendre plus vite une

forme sphérique que ceux qui sont moins actifs La technique n'intervient pas dans leur production puisque, dans un grand nombre de cas, des formes normales accompagnent les autres. D'autre part, l'intégrité des globules rouges montre qu'il n'existe pas d'artifice de préparation.

2. — *Rapports des formes atypiques avec l'époque.*

Aucune époque ne semble avoir été plus particulièrement favorisée au point de vue des observations de formes parasitaires nouvelles. Nous mettons à part, bien entendu, l'ère qui a suivi la découverte de Laveran, pendant laquelle s'est réalisé le travail de mise au point. A partir de ce moment, on a signalé, de temps à autre, des aspects nouveaux du parasite. La guerre, malgré qu'elle ait augmenté le nombre des travailleurs étudiant la question du paludisme et les ait distribués dans tous les pays, n'a pas fourni un lot sensiblement supérieur à la période qui l'a précédée.

3. — *Rapport des formes atypiques avec la race.*

On a observé des formes atypiques chez les paludéens de toutes les races et avec la même fréquence chez les Indigènes et les Européens d'une colonie donnée.

La race semble donc ne créer aucune prédisposition aux variations morphologiques des *Plasmodium*.

4. — *Rapports des formes atypiques avec l'âge.*

Bien que l'âge des malades ne soit pas indiqué dans toutes les observations, nous le connaissons dans un nombre de cas suffisant pour voir qu'il ne joue aucun rôle. Les malades chez lesquels ont été observées des formes atypiques sont d'âge très divers, et l'on ne trouve pas de période de la vie où les formes atypiques apparaissent avec une fréquence particulière.

5. — *Rapports des formes atypiques avec le sexe.*

Les observations concernent surtout des malades du sexe masculin. C'est qu'en différents pays, hors de l'Europe et à l'exemple de ce que nous voyons en Algérie, les hommes forment la plus grande partie des hospitalisés ou des clients de dispensaires; les femmes, au contraire, quittant plus difficilement leur domicile, fournissent moins d'éléments pour les recherches médicales. D'au-

tre part, certains observateurs ont eu surtout à s'occuper d'Européens, fonctionnaires ou soldats, vivant dans les colonies. On n'est donc pas fondé à considérer le sexe masculin comme un facteur déterminant de la production des formes atypiques.

6. — *Rapports des formes atypiques avec la profession.*

La profession est trop exceptionnellement indiquée pour que nous puissions discuter son influence. Ce renseignement est pourtant digne d'intérêt, car, suivant l'emploi ou les fonctions des sujets vivant en pays paludéen, leurs chances de contamination et la répétition des piqûres d'insectes transmetteurs sont très variables. Dans les cas où nous la connaissons, elle ne paraît pas avoir joué un rôle.

7. — *Rapports des formes atypiques avec le climat.*

Les rapports possibles des formes atypiques avec le climat peuvent être ramenées à trois :

a) Rapports avec la latitude.
b) Rapports avec la saison.
c) Rapports avec le changement de pays.

a) *Rapports des formes atypiques avec la latitude.* — L'ordre dans lequel nous avons reproduit les observations a mis en évidence la présence dans toutes les parties du monde de formes parasitaires s'écartant des types classiques. Partout où sévit le paludisme, les *Plasmodium* se sont présentés sous des aspects particuliers. La fréquence de ce phénomène en un lieu donné est seulement en rapport avec l'intensité de l'endémie palustre. Il est bien naturel qu'on ait observé plus d'anomalies dans des pays où les paludéens sont nombreux que dans une région assainie, comme la France, par exemple.

Aucun fait ne permet en définitive de supposer que les *Plasmodium* atypiques soient l'apanage d'une région plutôt que d'une autre.

b) *Rapports avec la saison.* — On peut se demander si l'apparition des formes atypiques ne coïncide pas avec certaines saisons ou avec les changements de saison.

Les observations ne contiennent pas toutes une indication assez précise sur la date où se sont produits les accès à *Plasmodium* aty-

piques; de sorte qu'un certain nombre ne peut pas servir à l'évaluation de ces rapports. Cependant, d'après les dates qui nous sont indiquées, nous voyons que les formes atypiques ont apparu de février à décembre. Quant à nos observations personnelles, elles ont été recueillies à la fin mai et pendant les mois de septembre et d'octobre. Il n'y a donc pas de période de l'année où les formes parasitaires atypiques se rencontrent avec une fréquence particulière.

c) *Rapport avec le changement de pays.* — Les formes atypiques n'ayant aucun rapport avec le lieu géographique, ainsi que nous l'avons vu plus haut, nous avons recherché si elles n'apparaissaient pas de préférence chez des paludéens ayant quitté le pays où ils avaient contracté le paludisme.

Deux observations seulement concernent des malades observés en dehors de la région où se sont produits les premiers accès. Il s'agit de paludéens passant de la zone tropicale dans la zone tempérée, ou inversement. Les formes atypiques présentées par les premiers seraient comparables à *Pl. vivax* var. *minuta,* d'après l'auteur; dans l'autre cas, il y aurait association des formes atypiques de *præcox* et de *vivax.*

Le petit nombre d'observations concernant des paludéens ayant changé de pays et les renseignements insuffisants que nous possédons sur leurs antécédents, en particulier sur l'ancienneté et la marche du paludisme, ne nous permettent pas de donner plus de développement à cette question. Mais notons cependant que les formes atypiques observées dans les cas rapportés plus haut, n'offrent point de caractères particuliers et ne sont ni différentes, ni plus accentuées que celles qu'on rencontre chez les paludéens n'ayant pas changé de pays.

8. — *Rapports des formes atypiques avec les associations parasitaires.*

Parmi les observations de formes atypiques recueillies dans la littérature, nous n'en trouvons qu'une seule concernant une association parasitaire. On n'y rencontre aucun élément d'appréciation qui permette de juger des rapports que les formes de *vivax* et de *præcox,* constatées dans ce cas, peuvent présenter entre elles.

Notre observation personnelle, qui a trait à l'association des trois

types morphologiques classiques, ne nous apporte pas non plus les moyens de nous faire une opinion sur ce sujet.

⁂

Ainsi, aucun des facteurs étudiés jusqu'à présent ne peut être considéré comme ayant une action quelconque dans l'apparition des *Plasmodium* atypiques. Les paludéens chez lesquels ils ont été observés, très différents par la race, l'âge, le sexe, le pays, l'époque de leurs accès, n'en présentent pas moins dans leur sang des formes parasitaires souvent comparables, ce qui prouve que ces différences ne sont pas à retenir. Les influences extérieures n'interviennent en aucune façon, *et les variations dans la morphologie des parasites ne peuvent avoir leur origine que dans l'organisme même du malade.*

L'organisme agit sur le *Plasmodium* par l'intermédiaire du milieu dans lequel celui-ci évolue. C'est donc dans le sang où se déroule l'existence du parasite que s'exercera l'influence des facteurs capables de modifier sa morphologie.

Doit-on incriminer quelque substance chimique étrangère en circulation dans l'organisme ? La seule qui soit à considérer est la *quinine,* introduite dans un but thérapeutique. Les observations nous apprennent en effet que certains sujets en ont absorbé plus ou moins longtemps avant le moment où leur sang a été examiné.

Pour apprécier le rôle possible de ce médicament dans les modifications observées, nous devons examiner l'action de la quinine sur la morphologie des *Plasmodium.*

De l'ensemble des travaux entrepris pour déterminer l'influence de la quinine sur les parasites, se dégage la possibilité de modifications morphologiques précédant leur destruction complète. Mais les modalités de cette action paraissent avoir été différemment observées. Les résultats sont loin d'être concordants, vraisemblablement parce que les expériences ont été faites dans des conditions différentes de voie d'administration, de doses, de sel, si bien que le début et la durée de son action, et l'intensité des modifications morphologiques qu'elle détermine sont très variables.

D'après Ziemann, dans du sang examiné trois heures après que le malade a absorbé 1 gr. de quinine, on trouve des parasites, occupant le tiers ou la moitié du globule rouge, dont le protoplasme est

déchiqueté, de petits fragments irréguliers étant éparpillés dans tout le globule. La chromatine, souvent excentrique, semble être séparée du protoplasme. Par la méthode de Romanowsky, le protoplasme se colore en bleu grisâtre, la chromatine a la teinte habituelle. La vésicule nucléaire est encore apparente.

Craig (22), en 1910, publie les résultats de ses expériences sur l'action de la quinine sur les trois types classiques de *Plasmodium* et la variété *quotidianum*. Les malades, soldats stationnés aux Philippines ou indigènes, absorbaient de la quinine toutes les trois heures : le sang était examiné à des intervalles sensiblement égaux. Les modifications de la structure ont été à peu près les mêmes pour tous les *Plasmodium*. Elles consistaient :

1° En une modification dans les réactions colorantes du protoplasme et de la chromatine, qui prennent des teintes plus foncées

2° En une stimulation de l'activité amiboïde se manifestant par l'apparition de formes parasitaires bizarres. Souvent le protoplasme est réparti en deux masses irrégulières dont l'une contient la chromatine; à moins que celle-ci ne soit libre dans le globule rouge, ou que, divisée, elle soit répartie dans les fragments de protoplasme. La chromatine est peu abondante. Dans les formes pigmentées, la quantité de pigment est notablement diminuée

3° En une diminution du nombre des mérozoïtes.

Dans une autre publication (23), le même auteur considère que l'administration de petites doses de quinine, incapables de tuer le *Plasmodium,* peuvent cependant modifier sa forme dans le sens déjà indiqué, avec retour aux formes normales après cessation du traitement.

Les déformations caractéristiques, présentées par les parasites, 4 à 5 heures après l'absorption par la bouche de 1 gr. de sel de quinine, consistent, d'après Marchoux (47) :

1° en une fragmentation du noyau;

2° dans la formation de longs prolongements protoplasmiques filiformes pouvant même être détachés de la masse principale.

Léger (39), dans un accès pernicieux à *Pl. præcox,* observe les premiers signes de l'action de la quinine (injection intramusculaire de 1 gr. de chlorhydrate plus 2 cm 3 de collobiase de quinine. Dausse = 2 mgr. 5 de quinine basique) seulement 14 à 20 heures après le traitement. Le protoplasme surtout est altéré : des pseu-

dopodes irréguliers témoignent de l'exagération de l'amiboïsme; la coloration se fait irrégulièrement. Le pigment est absent. La chromatine, de forme arrondie ou irrégulière, n'est pas altérée. L'aspect aranéeux du protoplasme, qu'on constate ensuite, traduit des altérations plus marquées. Progressivement celui-ci se fragmente, le noyau et la vacuole nutritive restant intacts.

Cragg et Naidu, 8 heures après l'absorption de quinine, constatent, dans du sang où ils avaient primitivement observé de nombreuses formes atypiques, une diminution du nombre de parasites et une plus grande régularité morphologique des formes encore présentes, dont la majorité est annulaire. Environ 24 heures plus tard, ils observent encore quelques formes amiboïdes ou à noyau irrégulier et des petites formes annulaires.

Il est donc prouvé que la quinine produit des variations assez importantes dans la morphologie des *Plasmodium*. Nous allons rechercher si son action peut être invoquée dans les observations de formes parasitaires atypiques.

Etudiées de ce point de vue, les observations se répartissent ainsi :

1° Une observation concerne un malade qui a suivi un traitement quinique à un moment de la maladie qui n'est pas indiqué

2° Dans six observations, dont quelques-unes concernent plusieurs malades, il est spécifié qu'il n'a pas été administré de quinine depuis longtemps, et que certains n'en ont même jamais absorbé

3° Neuf observations ne contiennent pas de renseignements.

Nous aurions pu grouper dans la deuxième catégorie un plus grand nombre de cas. Si, en effet, les observations concernant des indigènes, presque toujours de condition médiocre, ne spécifient pas qu'il n'y a pas eu absoption de quinine avant l'examen, il en a été vraisemblablement ainsi, mais, pour éviter toute erreur, nous n'avons retenu comme non quininisés que les malades pour lesquels ce renseignement était explicitement fourni.

Même en laissant ainsi de côté, un grand nombre d'observations, nous constatons que, dans près de la moitié des cas, l'action de la quinine ne saurait être invoquée. Or, non seulement ces observations concernent des formes atypiques analogues à celles des au-

tres catégories, mais encore c'est parmi elles que nous trouvons en plus grand nombre les particularités les plus marquées. Dans beaucoup d'autres cas, même si le malade a absorbé de la quinine, ce médicament n'intervient pas, car il a été éliminé par l'organisme. De nombreux travaux, et en particulier les recherches de Soulié (65) ont montré en effet que lorsque la quinine est prise par la voie gastrique, l'élimination était toujours terminée après 40 à 52 heures, et qu'après une injection intramusculaire, elle disparaissait de l'organisme entre 44 et 56 heures.

Il est donc prouvé que, si la destruction du Plasmodium *par la quinine peut être précédée de modifications morphologiques importantes, sur lesquelles d'ailleurs l'accord est loin d'être réalisé, l'action de ce médicament n'intervient pas dans la production ou l'apparition de la plupart des formes atypiques dont nous nous occupons.* On doit, par suite, admettre que, chez certains paludéens, existent des facteurs endogènes susceptibles de modifier la forme des parasites.

***

Les malades chez lesquels on a observé des formes atypiques diffèrent entre eux par les manifestations cliniques qu'ils présentent. Nous notons trois catégories de cas :

1° Des cas plus ou moins rapidement mortels de paludisme pernicieux qui font l'objet de cinq observations. Au moment de l'examen, la gravité de l'accès se traduisait par les symptômes tels que le coma plus ou moins complet, l'algidité, la résolution musculaire et les autres signes de la perniciosité

2° Des cas dans lesquels l'état général du malade est très altéré. Ces cas de paludisme grave, rapportés dans quatre observations, concernent de grands anémiques, le plus souvent très amaigris, qui présentent des signes de déchéance organique, de la dilatation cardiaque, de l'hypertrophie du foie avec ascite, c'est-à-dire le tableau symptomatique de la cachexie paludéenne

3° Des cas non mortels (sept observations), avec symptômes de paludisme d'intensité moyenne, sans troubles organiques sérieux.

La majorité des observations concernent donc des malades qui, à des degrés divers, ont leur organisme durement éprouvé par le parasite qu'il héberge.

Nous allons étudier les cas de la première catégorie pour y rechercher les facteurs susceptibles d'expliquer l'apparition des formes atypiques.

Le parasite et l'hôte humain réagissent l'un sur l'autre : l'évolution des *Plasmodium* dans le sang de l'homme produit un certain nombre d'effets contre lesquels l'organisme tend à se défendre.

Effets produits dans l'organisme par l'évolution du Plasmodium. Laissant de côté la période d'incubation du paludisme, pendant laquelle il y a multiplication insidieuse des parasites, depuis la piqûre de l'anophèle infecté, jusqu'au moment où leur nombre est suffisant pour produire les premiers accès, nous étudierons l'action pathogène du parasite à partir des premières manifestations cliniques.

Les *Plasmodium* vivent dans les globules rouges dont ils utilisent l'hémoglobine pour leur nutrition. Nous avons vu dans le chapitre I les altérations globulaires résultant de l'évolution du parasite (grains de Schuffner et taches de Stephens et Christophers). Edm. et Et. Sergent (39) en ont signalé d'autres : les *corps en demi-lune,* représentés par un segment semi-lunaire d'un globule géant déformé et à bords ondulés, et les *corps en pessaire* constitués par les bords fortement colorés du globule, le centre ayant complètement disparu.

Le développement des *Plasmodium* rend impropre à l'hématose un nombre plus ou moins élevé de globules mais se déroule en somme sans grand dommage pour l'organisme, au début de l'infection. Au moment de la segmentation, une toxine hémolytique, mise en évidence par Casagrandi et de Blasi (13) fait éclater le globule parasité, et détruit un certain nombre de globules sains. Il est possible que cette toxine jouisse, en outre, de propriétés vaso-motrices et pyrétogènes qui règlent la symptomatologie de l'accès. Selon Rosenau et ses collaborateurs (13), au contraire, il y aurait production de deux toxines différentes, l'une hémolytique, l'autre pyrétogène.

Pour Abrami et G. Senevet (2), l'éclatement des rosaces, en lançant dans la circulation de très nombreux mérozoïtes et leurs substances résiduelles, dont une est très visible : le pigment, détermine une *crise hémoclasique* qui se traduit 4 à 5 heures plus tard par l'accès palustre.

La défense de l'organisme. — L'organisme, pour sa défense, met en jeu différents moyens de lutte :

1. — La phagocytose des parasites et du pigment.
2. — Certaines modifications de la formule leucocytaire.
3. — Des propriétés parasiticides nouvelles du sérum qui acquiert le pouvoir de détruire les schizontes, ainsi que Abrami et G. Senevet (1) l'ont montré expérimentalement dans des cas d'infection à *Pl. præcox* (schizontolyse).

Les *Plasmodium,* rencontrent des conditions de plus en plus défavorables à leur multiplication, et finissent par disparaître du sang périphérique, d'où l'extinction au moins momentanée des accès. Un délai est cependant nécessaire à l'organisme pour être à même d'influencer le développement du *Plasmodium* car la formation d'anticorps demande un temps toujours appréciable. Une série d'accès plus ou moins graves peut donc se dérouler avant que ces anticorps puissent agir. Encore leur action ne se manifeste-t-elle que pendant un temps limité, après lequel le *Plasmodium* retrouve de nouveau la possibilité d'évoluer.

Dans un certain nombre de cas, la vigueur de la défense reste inférieure à celle de l'attaque. C'est qu'alors interviennent d'autres facteurs, à savoir :

1. — L'exaltation de la virulence du *Plasmodium.*
2. — Les effets des réinfections successives.
3. — La diminution de la résistance de l'organisme du malade.

La variabilité de la virulence du *Plasmodium* est un phénomène dont l'existence est bien connue. Tout semble en effet se passer comme si, à certains moments, le pouvoir nocif du parasite augmentait d'intensité. Nous en voyons la manifestation à la fois chez les individus et sur les collectivités (recrudescences épidémiques) sans en discerner les causes véritables. Il est bien évident, d'autre part, que les infections multiples ou successives déterminent des phénomènes autrement graves qu'une infection unique : le paludisme des camps en a, maintes fois, fourni la preuve. Enfin, à un parasite de virulence donnée, les organismes des différents malades offrent une résistance très variable, sous l'influence de causes diverses : mauvaises conditions de vie, fatigues excessives, état général précaire, froid, chaleur, absence de traitement par la quinine, etc.

L'exaltation de virulence des parasites, les réinfections multiples, la diminution de la résistance organique amènent une perturbation dans la lutte, au profit du *Plasmodium* dont la suprématie s'affirme. Mis à mal par des attaques de moins en moins réfrénées, l'organisme traduit sa défaite par des signes d'une gravité extrême. Les troubles viscéraux ajoutent de nouveaux facteurs de déchéance à ceux qui résultent de l'évolution du parasite. Ainsi d'une façon directe, en raison de la multiplication exagérée des *Plasmodium,* et, indirectement, par la défaillance des organes, la gravité devient de la perniciosité. C'est dans cet état que se trouvent les malades de notre première catégorie.

On peut admettre que de telles conditions donnent à l'évolution du parasite certaines modalités nouvelles. Tout d'abord, une particularité s'est depuis longtemps imposée à l'observation : c'est le passage dans le sang périphérique, au cours d'accès pernicieux, par exemple, de formes de *Pl. præcox* habituellement retenues dans les organes profonds. On rencontre alors, dans la circulation générale, des formes d'âge divers et des schizontes mûrs qui effectuent là leur segmentation. Du point de vue qui nous occupe, la possibilité de la présence anormale d'une forme dans un milieu où elle n'évolue pas habituellement ne doit pas être négligée : elle nous garde de l'erreur qui consisterait à considérer comme nouveaux des parasites dont la seule particularité est de se trouver ailleurs que dans leur habitat ordinaire.

Lorsque, ensuite, les *Plasmodium* ont brisé la résistance que l'organisme opposait à leur développement exagéré, leur multiplication intense met en circulation un nombre considérable de jeunes formes qui ne vont trouver dans le sérum sanguin aucune des propriétés susceptibles de leur nuire. Quand elles se fixent sur le globule, leur vitalité est, d'emblée, considérable. Devenues endoglobulaires, elles déploient une grande activité et leurs caractères, l'amiboïsme entre autres, se révèlent au maximum. Si l'accès se prolonge, toxines produites et déchets dûs au fonctionnement défectueux des organes augmentent progressivement ; ils finissent, au bout d'un certain temps, par influencer directement le parasite tandis qu'il est encore en circulation.

De plus, les globules rouges, altérés, deviennent des hôtes moins favorables. Les troubles de l'hématose abaissent le taux de l'hémoglobine, l'appauvrissement en cette substance pouvant atteindre

dre le tiers ou la moitié de la valeur normale d'après Laveran (38). La forme annulaire des *Plasmodium* qui permettait au protoplasme d'effectuer sur place les échanges nécessaires à sa nutrition, devient incapable de suffire aux besoins. La provision d'hémoglobine ayant diminué à l'intérieur du globule, le parasite ne peut plus trouver en quantité suffisante, dans une portion limitée du stroma globulaire, l'élément dont il se nourrit. Pour se le procurer, il est forcé d'explorer un champ plus vaste au moyen des pseudopodes que sa propriété amiboïde lui permet d'allonger dans toutes les directions. Ces prolongements s'étendent et se multiplient de plus en plus, au fur et à mesure que les besoins en hémoglobine augmentent. Si la fixation du sang surprend ce parasite au moment où il lutte ainsi pour assurer son existence, il apparaît sous les aspects « atypiques » si souvent observés. La propriété amiboïde, qu'il n'utilisait que pendant un temps très court se prolonge nécessairement davantage et s'exagère, amenant la constatation de formes irrégulières. L'étirement du protoplasme s'accompagne de changements semblables du noyau qui prend les aspects les plus inattendus. Ainsi, l'amiboïsme intense, qui traduit une vitalité considérable, ou un effort pour lutter contre les conditions défavorables du milieu, crée dans le *Plasmodium* des modifications morphologiques marquées.

L'action de la quinine semble produire les mêmes effets sur les parasites. Le protoplasme déchiqueté, les formes irrégulières du noyau, dénotent des réactions du même ordre que celles du *Plasmodium* au cours d'un accès mortel ; les parasites atteints par le médicament qui circule dans l'organisme se défendent de la même manière que ceux qui accomplissent une évolution désordonnée dans le sang du moribond, plein de toxines et de déchets. Si, avant de succomber sous l'action de la quinine, le parasite ne traversait pas, en effet, une phase de souffrance active en quelque sorte, il y aurait disparition simple de la forme annulaire sans production de pseudopodes fins et nombreux.

Le pigment subit aussi l'atteinte de ces facteurs organiques. La diminution de la quantité d'hémoglobine retentit vraisemblablement sur le moment de son apparition et son abondance.

Les conditions défavorables du milieu où il évolue agissent encore sur la multiplication du parasite. Les portions de protoplasme détachées de la masse centrale et les fragments isolés de chro-

matine qu'on peut rencontrer dans certains globules parasités traduisent une division précoce. Il semble en effet que, sentant son développement entravé, le *Plasmodium* tente par tous les moyens d'assurer la survivance de l'espèce, et ajoute au mode ordinaire de reproduction une division directe dans le globule. Dans les cas graves, cet effort s'accomplit d'une façon désordonnée et entraîne ainsi la production de formes bizarrement fragmentées. La reproduction normale est elle-même troublée. Tout se passe comme si le *Plasmodium* essayait de rendre la schizogonie plus précoce que dans les conditions ordinaires. Le schizonte mûr se divise avant d'avoir atteint les dimensions normales, et sans que ses éléments constitutifs aient eu le temps de se disposer comme d'habitude.

Ainsi, *vitalité accrue d'un parasite dominant la défense de l'organisme, effort désordonné de multiplication, puis à la longue, conditions défavorables de milieu par accumulation de toxines et de déchets, sont les facteurs qui, par action combinée, déterminent chez les* Plasmodium *les modifications morphologiques parfois très marquées* (1).

*
**

La gravité d'un accès comporte une série de degrés, et les symtômes alarmants que présentaient les malades dont nous venons de nous occuper peuvent être remplacés par des signes plus insidieux, qui n'en expriment pas moins une atteinte profonde de l'organisme. Chez les paludéens qui, sans être sous la menace d'une mort imminente, présentent de l'anémie intense, de l'insuffisance de certains organes ou qui ne sont pas traités, on peut soupçonner l'existence de modifications importantes du milieu sanguin. En particulier, la valeur nutritive du globule dont nous

(1) Nous avons fait remarquer que presque tous les *Plasmodium* qui ont paru mériter une place à part dans la classification s'observaient dans des cas de fièvre maligne. De même, la majorité des formes parasitaires d'aspect anormal sont des formes modifiées du *præcox*. Ces constatations s'expliquent par l'influence de l'organisme sur la morphologie du parasite. Si *Pl. vivax* et *Pl. malariæ* ont fourni moins de formes parasitaires différentes des descriptions classiques, c'est qu'ils déterminent en général des syndromes cliniques moins graves. Dès lors, la morphologie des parasites reste plus constante.

Dans un cas d'infection à *Pl. vivax* d'allure pernicieuse, A. Castelli (14) vient de décrire une pullulation intense des petites formes annulaires du *vivax* se divisant directement dans les globules rouges, mais sans donner lieu à des formes atypiques.

avons montré plus haut le retentissement possible sur la forme parasitaire, est certainement diminuée.

Les paludéens de notre deuxième catégorie offrent cet ensemble de signes et de symptômes de gravité moyenne. Il n'est donc pas surprenant qu'on puisse retrouver en eux, quoique en nombre moins considérable et avec une moindre fréquence, des plasmodes atypiques.

*
**

Notre troisième catégorie d'observations comprend des malades atteints de paludisme bénin. Chez ceux-ci encore, l'examen microscopique du sang périphérique permet de retrouver, de temps à autre, quelques *Plasmodium* en apparence anormaux, réalisant une sorte de transition entre les observations faites au cours d'accès graves ou mortels, et les constatations microscopiques habituelles. C'est ainsi que chez deux paludéens découverts fortuitement parmi d'autres sujets valides, et qui d'eux-mêmes n'éprouvaient aucun besoin d'attirer l'attention sur leur état, nous avons rencontré des formes parasitaires atypiques tout à fait comparables à celles dont nous venons de nous occuper. Nous les avons observées encore chez un jeune indigène en accès dont l'état général restait, par ailleurs, assez satisfaisant.

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :	1.
Origine ethnique :	Kabyle.
Sexe :	Féminin.
Age :	7 ans.
Profession :	?
Pays où se sont produits les premiers accès :	Tablat (département d'Alger).
Date des premiers accès :	?
Résidence depuis cette époque :	Tablat et Baba-Ali (département d'Alger) où la malade est arrivée depuis quelques jours seulement.
Marche de la maladie :	?
Traitement suivi :	?
Symptômes observés au moment du prélèvement du sang :	0.
Caractères de la fièvre :	Fièvre irrégulière.
Volume de la rate :	Rate débordant de III travers de doigt.

Evolution ultérieure du paludisme :..... Cessation des accès.
Renseignements particuliers :..... »
Localité où la malade a été examinée :..... Baba-Ali.
Date du prélèvement de sang :..... 21 juillet 1922.
Date et heure de la dernière prise de quinine : 18 juillet vers 6 heures du matin?

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques* : Absentes.
2° *Formes atypiques* : *Plasmodium* du type *quotidianum.*
— — *caucasicum.*
— — *tenue* (présence prédominante).
Plasmodium atypiques et bacilliformes.

B. — *Etat des globules parasités.*
Volume, forme, coloration : Non modifiés.
Altérations globulaires : 0.

Dans le sang de cette malade on observe des *Plasmodium* identiques à trois des types non classiques : *Pl. quotidianum, Pl. caucasicum* et *Pl. tenue.*

Ces trois *Plasmodium* y sont représentés par des formes jeunes, non pigmentées ; le premier par des anneaux dont la plus grande partie est faite de chromatine ; le second par des formes annulaires à protoplasme épais, à l'intérieur desquelles le grain de chromatine fait nettement saillie (v. pl. I, fig. 16 et 18) ; le troisième par des formes extrêmement bizarres, à nombreux prolongements protoplasmiques longs et fins, qui s'enchevêtrent plus ou moins et dans lesquels la chromatine est distribuée en masses irrégulières ; l'ensemble étant absolument comparable aux fig. 7, 11 et 15 de la pl. I.

Il existe en même temps des formes atypiques semblables aux fig. 10, 13 et 14 de la pl. I, et des *Plasmodium* bacilliformes avec protoplasme et chromatine très étirés, souvent même effilés.

La présence de ces trois formes de *Plasmodium* et de nombreux parasites atypiques ne peut pas s'expliquer par l'évolution de plusieurs espèces de *Plasmodium* dans le sang, pour les raisons que nous avons indiquées au cours de la discussion de notre première observation. Elle prouve que la plupart des formes du parasite-type qui évoluent dans le sang de cette malade sont douées d'une grande activité amiboïde, simple manifestation d'une pro-

priété banale du *Plasmodium*, peut-être un peu plus exagérée et plus prolongée que normalement pour certaines des raisons que nous avons déjà envisagées. Les formes annulaires diffèrent plus ou moins de l'anneau fin, régulier, avec grain de chromatine (la bague à châton classique) auquel nous ont habitués les descriptions générales.

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :..... 1.
Origine ethnique :..... Arabe.
Sexe :..... Féminin.
Age :..... 3 ans.
Profession : ? — *Pays où se sont produits les premiers accès* :..... Roumily (Boufarik, dép. d'Alger).

Date des premiers accès :..... ?
Résidence depuis cette époque :.....Roumily.
Marche de la maladie : ? — *Traitement suivi*: ?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :..... Pas de fièvre.
Caractères de la fièvre :..... Accès irréguliers.
Volume de la rate :..... Rate débordant de II travers de doigt.
Evolution ultérieure du paludisme :..... Cessation des accès.
Renseignements particuliers :..... »
Localité où la malade a été examinée :..... Roumily.
Date du prélèvement de sang :..... 27 septembre 1922.
Date et heure de la dernière prise de quinine: La dernière prise de quinine remonte au moins à 2 jours.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

1° *Formes typiques* : Formes annulaires de *Pl. præcox.*

2° *Formes atypiques* : Petit nombre de formes semblables à *Pl. tenue.*

B. — *Etat des globules parasités.*

Nombre : Peu élevé.
Volume, forme, coloration : Normaux.
Altérations globulaires : 0.

Dans cette observation, nous trouvons encore des formes comparables au *Pl. tenue*, mais en très petit nombre. Les parasites

sont, pour la majeure partie, des anneaux typiques. Il semble donc que, dans ce cas, la phase d'activité amiboïde, avec grande irrégularité de la chromatine, ait été très courte, puisqu'on ne peut la saisir que sur un petit nombre de *Plasmodium*.

Cas de Et. Sergent et A. Catanei

1. — Renseignements généraux

Nombre de malades :	1.
Origine ethnique :	Arabe.
Sexe :	Masculin.
Age :	14 ans.
Profession :	»
Pays où se sont produits les premiers accès :	Région de l'oued Bacora (près Fort-de-l'Eau, dép. d'Alger).
Date des premiers accès :	?
Résidence depuis cette époque :	Région de l'oued Bacora.
Marche de la maladie: ? — Traitement suivi :	?
Symptômes observés au moment du prélèvement de sang :	Température=39°. Un peu d'anémie et léger amaigrissement.
Caractères de la fièvre :	Irrégulière.
Volume de la rate :	Rate débordant de III travers de doigt.
Evolution ultérieure du paludisme :	Cessation des accès.
Renseignements particuliers :	»
Localité où le malade a été examiné :	Région de l'oued Bacora.
Date du prélèvement de sang :	31 mai 1922.
Date et heure de la dernière prise de quinine :	29 mai 1922.

2. — Résultats de l'examen du sang périphérique

A. — *Morphologie des Plasmodium.*

Protoplasme : en minces filaments s'étendant dans le globule à partir du noyau, et réalisant les formes aranéeuses les plus variées.

Chromatine : le plus souvent en plusieurs fragments de taille variable, de forme fréquemment allongée et étirée.

Pigment : 0.

B. — *Etat des globules parasités.*

Volume : Tous les globules parasités sont hypertrophiés.
Forme, coloration : Normales.
Altérations globulaires : 0.

Dans ce cas les formes *tenue,* assez nombreuses, sont toutes logées dans des hématies hypertrophiées. L'infection pure à *Pl. vivax* peut donc réaliser ce type, comme le *Pl. præcox.*

*
**

Les formes qui traduisent un amiboïsme supérieur à la normale, ou dans lesquelles il y a déséquilibre entre les quantités de protoplasme et de chromatine, ne constituent qu'une partie des divers aspects rencontrés au cours de cette étude. Nous avons vu qu'il existait des formes plus voisines du type ordinaire présentant comme seules particularités : une légère différence de taille ; une plus grande épaisseur de l'anneau ; une plus grande abondance de chromatine, quelquefois disposée d'une façon un peu particulière ; un retard dans l'apparition du pigment ; la disposition spéciale de cet élément ; la variation du nombre de mérozoïtes. Nous nous sommes suffisamment étendu sur la juste importance qu'il convenait d'accorder à d'aussi petites variations de détail : elles ne possèdent pas une valeur différentielle suffisante pour justifier la création de types distincts. Le fait qu'on peut retrouver réunies chez un même malade toutes les formes en litige, leur apparition, sans règle précise, parmi des parasites d'aspect typique, autorisent à les considérer simplement comme des aspects divers, sur lesquels les descriptions générales n'insistent pas assez, des trois types morphologiques classiques. Beaucoup d'auteurs, en effet, ne s'attachent qu'à faire ressortir les différences essentielles entre ces trois types morphologiques, négligent de signaler les variations auxquelles les formes de chaque type sont soumises, et n'accordent pas à la propriété amiboïde des *Plasmodium,* particulièrement de *Pl. præcox,* l'importance qu'il convient. On oublie trop que les *Plasmodium* sont des organismes vivants, changeants et mobiles et que, avec les procédés de la technique moderne, nous ne saisissons guère que de rares moments de leur existence. Chaque frottis de sang examiné est comme un fragment de film cinématographique : c'est une entreprise souvent téméraire que de

vouloir, avec ces fragments, reconstituer dans son intégralité le cycle évolutif d'un parasite.

Dans les cas graves de paludisme et dans les cas non traités, chaque facteur susceptible de modifier la morphologie du *Plasmodium* intervient au plus haut degré, et de même que la vitalité du parasite et les conditions défavorables du milieu sanguin peuvent présenter respectivement une série illimitée de variations, de même la configuration anatomique du parasite, qui en dépend, est sujette à de nombreuses modifications. Lorsqu'il trouve dans l'organisme des conditions propices à son développement (sujet déprimé), ou lorsqu'au contraire la résistance de celui-ci augmente (traitement, bonnes conditions générales), le *Plasmodium* utilise au maximum les propriétés grâce auxquelles il assure sa survivance, entre autres la plus apparente à l'observateur, l'amiboïsme.

D'autre part, des parasites de même type évoluant chez des êtres différents, et par conséquent placés dans des milieux sanguins qui n'ont pas des propriétés identiques, peuvent présenter des formes dissemblables. La réaction du milieu, dont l'importance est si considérable en bactériologie, manifeste vraisemblablement son action sur les *Plasmodium* « *in vivo* », à la suite de variations que nous ne sommes pas encore en mesure de connaître ni d'apprécier. Et si le polymorphisme des parasites du paludisme est partiellement explicable par l'action de facteurs organiques d'ordre commun, il dérive aussi de phénomènes encore obscurs. Ce sera sans doute le lot de l'avenir d'y porter la lumière.

CONCLUSIONS

1. — Les variétés de *Plasmodium* décrites par différents auteurs comme distinctes des types classiques : *præcox, vivax* et *malariæ* (*Plasmodium* pigmentés et non pigmentés de la fièvre maligne quotidienne Grassi et Feletti, Marchiafava et Bignami, Mannaberg et Manson, la variété *africana* Ziemann du parasite de la fièvre maligne, *Pl. quotidianum* Craig, *Pl. tenue* Stephens, *Pl. caucasicum* Marzinowsky, *Pl. vivax* variété *minuta* Ahmed Emin) ne constituent pas des espèces ou sous-espèces valables. Elles ne représentent que des modalités morphologiques transitoires des trois types classiques.

2. — La tendance à considérer comme nouvelles, anormales ou atypiques les formes parasitaires dont la structure s'écarte des formes habituellement rencontrées dans le sang des paludéens, résulte d'une définition incomplète et d'une interprétation trop absolue des caractères morphologiques des types classiques.

3. — En particulier, les limites de la propriété amiboïde des *Plasmodium,* et surtout de *Pl. præcox* n'ont pas été, jusqu'ici, exactement établies. L'observation microscopique montre que l'amiboïsme de ce type et celui de *Pl. vivax* sont susceptibles de variations considérables depuis la forme annulaire régulière et quiescente jusqu'aux schizontes à protoplasme d'apparence déchiquetée.

4. — Les variations morphologiques des *Plasmodium* paraissent déterminées par les conditions, très souvent différentes, favorables ou défavorables du milieu dans lequel ils évoluent. La défaillance de l'organisme parasité dans le cas d'accès pernicieux, l'appauvrissement des hématies en hémoglobine, l'absence de traitement par la quinine sont les principaux facteurs qui en provoquent l'apparition.

BIBLIOGRAPHIE

1. — P. Abrami et G. Senevet. — Recherches sur la pathogénie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 3e série, 33e année, nos 9-10, 12 mars 1917, pp. 519-534.
2. — P. Abrami et G. Senevet. — Pathogénie de l'accès palustre. La crise hémoclasique initiale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 3e série, 35e année, n° 19, 6 juin 1919, pp. 530-544.
3. — Ahmed Emin. — Une variété nouvelle du parasite de Laveran. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. VII, 13 mai 1914, pp. 385-387, 1 pl.
4. — W. Br. Alcock. — Laboratory observations on Pensioners who contracted Malaria in the late war. *Proc. of the Roy. Soc.*, t. XIV, 1921, Sect. of Trop, dis. and Parasit. pp. 41-53.
5. — R. G. Archibald. — Voir n° 17.
6. — Ascoli. — La Malaria. Turin, 1915, p. 79.
7. — A. Balfour et C. M. Wenyon. — The so-called *Plasmodium tenue* Stephens. *Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, t. XVII, n° 23, décembre 1914, pp. 353-354, 2 pl.
8. — J. P. Bates. — A Review of a Clinical Study of Malarial Fever in Panama. *Jour. of Trop. Med. and Hyg.*, t. XVI, n° 12, juin 1913, pp. 177-184.
9. — M. Béguet. — Voir n° 61.
10. — A. Billet. — Hématozoaire du Paludisme, in Traité du Sang de A. Gilbert et M. Weinberg, Paris, 1913, pp. 613-614.
11. — A. Bignami. — Voir nos 43 et 44.
12. — Brumpt. — Précis de Parasitologie. Paris, 1922, pp. 147-151.
13. — A. Castellani et A. J. Chalmers. — Manual of Tropical Medicine. Londres, 1913, pp. 390, 851, 853.
14. — A. Castelli — Sulla divisione delle forme anulari dei parassiti malarici. *Ann. Igiene.*, t. XXXII, n° 4, avril 1922, pp. 259-263, 1 pl.
15. — Celli. — Voir n° 45.
16. — A. J. Chalmers. — Voir n° 13.
17. — A. J. Chalmers et R. G. Archibald. — The « *tenue* » phase of « *Pl. vivax* » (Grassi et Feletti 1890). *Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, t. XXIII, n° 3, 2 février 1920, pp. 33-36, 1 pl.
18. — S. R. Christophers. — Voir n° 66.
19. — M. Cortez. — Voir n° 31.
20. — F. W. Cragg et G. K. Naidu. — A Case of Malaria showing atypical Parasites. *Ind. Journ. of Med. Res.*, t. V, n° 3, janvier 1918, pp. 458-462, 2 pl.
21. — Ch. F. Craig. — The classification of the Malarial Plasmodia. *Boston Med. and Surg. Journ.*, n° 160, 1909, p. 677.

22. — Ch. F. Craig. — Studies in the morphology of Malarial Plasmodia after the administration of quinine, and in intracorpuscular conjugation. *Journ. of infectious dis.*, t. VII, n° 2, 1er mars 1910, pp. 285-318.
23. — Ch. F. Craig. — New Varietes and Species of Malarial Plasmodia. *Jour. of Parasit.*, t. I, n° 2, décembre 1914, pp. 85-94.
24. — Ch. F. Craig. — The classification and différential diagnosis of the Aestivo-Automnal Malaria plasmodia. *The Amer. Journ. of Trop. Med.*, t. I, n° 2, mars 1921, pp. 57-98, 3 pl.
25. — C. W. Daniels et E. Wilkinson. — Tropical Medicine and Hygiene. Londres, 1921, t. I, p. 63.
26. — S. T. Darling. — Experimental inoculation of Malaria by means of *Anopheles Ludlowi. Jour. of Exper. Med.*, t. XXXII, f. 3, septembre 1920, pp. 313-330.
27. — Feletti. — Voir n° 30.
28. — Golgi. — Communic. à la R. Acad. di Medic. di Torino, 20 novembre 1885. *Arch. per le Sc. med.*, t. X, Turin, 1886.
29. — Ch. Grall et E. Marchoux. — Paludisme, in Traité de Pathologie exotique de Ch. Grall et A. Clarac. Paris, 1910, pp. 112-118.
30. — Grassi et Feletti. — Centr. für Bakt., t. VII, 1890, pp. 396-430.
31. — A. Guimaraes et M. Cortez. — Un caso de quartan no Estado S. Paulo. *Annaes Paulist. Med. e. Cirurg.*, t. X, n° 6, juin 1919, pp. 130-133, 1 pl. An. in *Trop. Dis. Bull.*, t. XV, n° 4, 15 avril 1920, pp. 262-263.
32. — P. Hornus. — Note sur les formes atypiques de *Plasmodium præcox. Arch. Inst. Pasteur Af. du Nord*, t. II, n° 2, juin 1922, pp. 227-229.
33. — J. Hutinel. — Voir n° 52.
34. — N. Jancsó. — Der Einfluss der Temperatur auf die geschlechtliche generations entwickelung der Malariaparasiten und auf die experimentelle Malariaerkrankung. *Centr für Bakt.*, I, t. XXXVIII, f. 6, pp. 650-662.
35. — N. P. Labor — Note upon some unusual forms of the Parasite of pernicious Malaria, found at an Endemic Blackwater Fever Centre, in blood smears from certain children. *Ind. Med. Gaz.*, t. III, n° 7, pp. 253-254.
36. — A. Laveran. — Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. Séance de l'Ac. de Méd. du 23 novembre 1880.
37. — A. Laveran. — De la nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. C. R. Acad. Sc., Séance du 24 octobre 1881.
38. — A. Laveran. — Traité du Paludisme. Paris, 1898, pp. 144, 289.
39. — M. Léger. — Considérations hématologiques sur deux cas d'accès pernicieux comateux à *Pl. præcox*, traités par la quinine. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. X, n° 6, juin 1917, pp. 492-501.
40. — W. G. Mac Callum. — On the flagellated form of the malaria parasite. *Lancet*, n° 13, 1897, p. 1240.

41. — Mannaberg. — Die Malaria Krankheiten. Vienne, 1899, pp. 56-84.
42. — Manson. — Tropical Diseases. Londres, 1914, p. 51.
43. — E. Marchiafava et A. Bignami. — Sulle febbri malariche estivo-autumnali. Rome, 1892, p. 77.
44. — E. Marchiafava et A. Bignami. — La Infezione Malarica. Milan, 1902, p. 60.
45. — Marchiafava et Celli. — Berl. Klin. Wochenschr., 1890, p. 1010.
46. — E. Marchoux. — Voir n° 29.
47. — E. Marchoux. — Fièvre paludéenne, évolution, traitement, prophylaxie chimique. *Cours sup. de Microbiologie de l'Inst. Pasteur*, 1922, 84e leçon.
48. — Marzinowsky. — De différentes espèces du parasite de la Malaria. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXX, mai 1916, pp. 243-250, 3 pl.
49. — F. de Mello. — Y a-t-il une nouvelle espèce de plasmodie malarienne à Gôa ? *Bol. ger .Med. e. Farmacia, Nova-Gôa.* t. IV, n° 4, avril 1917, pp. 131-135. An. in *Trop. Dis. Bull.*, t. XI, n° 1, 15 janvier 1918, p. 36.
50. — Metchnikoff. — Note manuscrite reproduite dans le Rapport de Laveran sur l'étiologie du paludisme au Congrès International d'hygiène de Budapest. Cité par A. Laveran (38), p. 84.
51. — G. K. Naidu. — Voir n° 20.
52. — C. Paisseau et J. Hutinel. — Considération sur la parasitologie clinique du paludisme. *Paris Méd.*, t. X, n° 5, 31 janvier 1920, pp. 91-99.
53. — Plantier. — Voir n° 61.
54. — E. Roubaud. — Soc. Path. exot. Séance du 11 mai 1921. Discussion. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIV, n° 5, 11 mai 1921, pp. 271-272.
55. — M. N. Sakharoff. — Recherches sur le parasite des fièvres paludéennes irrégulières. *Ann. Inst. Pasteur*, t. V, n° 7, juillet 1891, pp. 445-449, 1 pl.
56. — G. Senevet. — Voir n°s 1 et 2.
57. — G. Senevet. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents palustres. Thèse Méd. Alger, 1918, pp. 16-23.
58. — Edm. et Et. Sergent. — Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme en Algérie, en 1904. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XIX, n° 3, mars 1905, pp. 129-164.
59. — Edm. et Et. Sergent. — Sur des corps particuliers du sang des paludéens. *C. R. Soc. Biol.*, t. I, 14 janvier 1905, pp. 51-53.
60. — Edm. et Et. Sergent. — Paludisme, in Traité d'Hygiène de A. Chantemesse et E. Mosny. Paris, 1910, pp. 268-279.
61. — Edm. et Et. Sergent, Béguet, Plantier. — Observations microscopiques au cours d'un accès pernicieux paludéen. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. VI, novembre 1913, pp. 615-617, 1 pl.
62. — Edm. Sergent. — A propos des macules des globules rouges dans la tierce maligne. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XI, mai 1918, pp. 366-367.

63. — Et. Sergent. — Sur des formes sans pigment ou à pigment très fin apparues chez le *Proteosoma* (*Plasmodium relictum* Grassi et Feletti) au cours de passages par canaris. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. X, n° 6, juin 1917, pp. 448-450.

64. — J. A. Sinton. — A case of Malaria due to *Plasmodium tenue* Stephens. *Ind. Journ. of Med. Res.*, t. X, n° 1, juillet 1922, pp. 215-235, 2 pl.

65. — H. Soulié. — Traitement du paludisme. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. X, n° 3, mars 1917, pp. 217-247.

66. — J. W. W. Stephens et S. R. Christophers. — Practical study of Malaria and other blood parasites, 2e edition, traduite par Edm. et Et. Sergent. Paris, 1906, pp. 27 et 271.

67. — J. W. W. Stephens. — A New Malaria Parasite of Man. *Ann. of Trop. Med .and Parasit.*, t. VIII, n° 1, 21 avril 1914, pp. 119-124, 3 pl.

68. — J. W. W. Stephens. — On the Peculiar Morphological Appearances of a Malaria Parasite. *Ann. of Trop. Med. and Parasit.*, t. IX, n° 1, 18 mars 1915, pp. 169-172, 1 pl.

69. — Ch. Vialatte. — Sur des formes atypiques de *Pl. præcox* (*falciparum*). *Arch. Inst. Pasteur Afr. du Nord.*, t. I, n° 3, septembre 1921, pp. 236-239, 1 pl.

70. — M. Watson. — A note on the parasite of a case of malignant Malaria, with discussion on the development of the crescent. *Journ. of Trop. Med.*, t. VI, n° 14, 15 juillet 1903, pp. 221-223, 1 pl.

71. — C. M. Wenyon. — Voir n° 7.

72. — E. Wilkinson. — Voir n° 25.

73. — Ziemann. — Malaria, in Handbuck der Tropen Krankheiten. Leipzig, 1906, t. III, pp. 302-303.

Vu :

Le Président de Thèse :

Gillot.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

Hérail.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 22 novembre 1922.

Le Recteur :

Ardaillon.